

丹红注射液治疗亚急性血管性帕金森综合征 44 例*

李鸣,肖家平,聂德云,李强,曾伟,张弦,张媚,朱灿敏

(武汉市第五医院神经内科,武汉 430050)

摘要 **目的** 观察丹红注射液对亚急性血管性帕金森综合征(VP)的短期及中远期疗效。**方法** 选取亚急性期 VP 患者 86 例,随机分为治疗组 44 例和对照组 42 例。其中治疗组予以丹红注射液静脉滴注+常规治疗,疗程为 7~10 d;对照组给予常规治疗。比较两组患者治疗前、后以及 3 个月后帕金森病症状评分量表(UPDRS)、Hoehn-Yahr 分级、日常生活能力评分量表(ADL)评分变化;同时记录两组治疗前、后的血脂、血清半胱氨酸(Hcy)、血液粘稠度变化。**结果** 治疗后,治疗组与对照组在 UPDRS、Hoehn-Yahr 下降,ADL 评分升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后,两组在 UPDRS、Hoehn-Yahr、ADL 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,治疗组与对照组在血脂、Hcy 及血液粘稠度比较均有下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丹红注射液对亚急性 VP 短期治疗有益,而中远期疗效尚不明确,可能有益。

关键词 丹红注射液;综合征,帕金森,血管性;亚急性期;血清半胱氨酸

中图分类号 R286;R743

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)08-0909-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.016

血管性帕金森综合征(vascular parkinsonism, VP)可有二种起病形式:一种急性发病,可能与一些基底节梗死有关;另一种隐匿起病,呈进行性发展,可能与更加弥散的皮质下白质缺血有关^[1]。临床上以亚急性起病方式而就诊的 VP 患者较多,目前 VP 病因尚不完全明确,无统一治疗方案,多采用脑血管疾病二级预防及小剂量的左旋多巴治疗^[2]。笔者观察了在我院住院治疗的亚急性发病 VP 患者常规治疗基础上联合丹红注射液治疗的效果,并探讨丹红注射液治疗 VP 的可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 5 月—2016 年 8 月期间武汉市第五医院神经内科住院的亚急性起病的 VP 患者 86 例,随机分为治疗组(44 例)和对照组(42 例)。入选标准:①有运动迟缓的症状,具有肌强直、震颤、姿势步态异常 3 项症状中的至少 1 项;②临床或者影像学上有脑血管病的证据;③发病时间为 2~4 周,亚急性起病/加重的患者^[2]。排除标准:所有 VP 患者均由 2 名主治以上医师详细的病史询问和神经系统体检,并行头颅 MRI 检查,排除原发性帕金森病、脑积水及

其他继发性帕金森综合征。此外,如中途出现药物过敏、肝肾功能不全等患者,需详细记录过程,同时结合患者意愿,可选择继续治疗或退出治疗。本研究方案经武汉市第五医院医学伦理委员会批准;并告知所有受试者及家属可能存在的风险,结合患者及家属的意愿,了解权益和责任后,同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组给予常规治疗:脑血管二级预防(阿司匹林,每晚 100 mg+立普妥,每晚 20 mg)以及小剂量的多芭丝肼片(商品名:美多巴,上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字 H10930198)每次 62.5~250 mg,每天 3 次。治疗组给予常规治疗+丹红注射液(菏泽步长制药有限公司生产,批准文号:国药准字 Z20026866)每天 20 mL+0.9%氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注。疗程均为 7~10 d。

1.3 观察指标 记录两组病例在年龄、性别、Hoehn-Yahr 分级、基础疾病及多芭丝肼片等效剂量(levodopa equivalent dose,LED)用量;对两组患者治疗前、后及 3 个月后进行帕金森病症状评分量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)、Hoehn-Yahr 分级、日常生活能力评分量表(activities of daily life,ADL)评分;同时记录治疗前,治疗后 3 个月血脂、半胱氨酸(homocysteine, Hcy)以及血液粘稠度指标。其中涉及问卷调查时,一般由患者本人独立完成,必要时经家属补充并证实。

1.4 安全性评价 治疗组在用药前和用药后行血常规、肝肾功能等检查;并注意输液过程中药物不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 版统计软件进行分析,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检

收稿日期 2016-10-19 **修回日期** 2016-11-30

基金项目 * 武汉市卫生和计划生育委员会公共卫生科研项目(WG13C21)

作者简介 李鸣(1975-),男,湖北襄阳人,副主任医师,硕士,主要研究方向:脑血管病。电话:027-84812450, E-mail: 18602702599@163.com。

通信作者 朱灿敏(1975-),男,湖北武穴人,副主任医师,硕士,主要研究方向:帕金森病。电话:027-84812751, E-mail: zcmin07@yeah.net。

验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组年龄、性别、基础疾病及每天服用 LED 比较,均差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较				
组别	例数	男	女	年龄/ 岁
		例		
对照组	42	26	16	66.35±8.42
治疗组	44	27	17	65.78±7.54
组别	高血压	糖尿病	腔隙性脑梗死	LED/ mg
	例			
对照组	36	25	35	397.58±88.31
治疗组	39	27	37	402.78±78.39

2.2 两组患者在治疗前、后及 3 个月后进行 UPDRS、ADL 评分比较 治疗组治疗后 UPDRS 评分降低,ADL 升高,与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗组在治疗 3 个月后 UPDRS 评分升高,ADL 下降,与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组不同时间点 UPDRS、ADL 评分的比较			
分, $\bar{x}\pm s$			
组别与时间	例数	UPDRS	ADL
对照组	42		
治疗前		16.25±6.026	64.83±9.77
治疗后		16.79±7.226	67.39±11.47
治疗后 3 个月		16.17±7.965	67.98±12.09
治疗组	44		
治疗前		17.04±7.020	65.74±10.24
治疗后		9.68±5.414 ^{*1}	77.33±12.06 ^{*1}
治疗后 3 个月		18.04±8.085	68.35±11.68

与对照组同时时间点比较, $t=1.997, 2.032, ^{*1}P<0.05$

2.3 两组患者治疗前、后及 3 个月后 Hoehn-Yahr 分级比较 治疗组治疗后 Hoehn-Yahr 分级降低与对照

组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗组在治疗 3 个月后 Hoehn-Yahr 分级升高,与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组不同时间点 Hoehn-Yahr 分级例数的比较				
例				
组别与时间	例数	I 级	II 级	III 或 IV 级
对照组	42			
治疗前		22	17	3
治疗后		18	20	4
治疗后 3 个月		16	20	6
治疗组	44			
治疗前		25	15	4
治疗后		33 ^{*1}	9 ^{*1}	2 ^{*1}
治疗后 3 个月		22	18	4

与对照组同时时间点比较, $\chi^2=103.76, 118.23, 113.56, ^{*1}P<0.05$

2.4 两组患者治疗前、治疗 3 个月 after 在血脂、同型半胱氨酸 (HCY) 及全血还原黏度的比较 治疗组与对照组在治疗 3 个月后血脂各项:总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 降低,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 升高,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);同时血清同型半胱氨酸 (HCY) 下降,全血还原黏度:高切、低切均下降,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 4。

2.5 安全性观察 治疗组在治疗过程中无药物过敏反应及输液反应发生;治疗组治疗前后血常规、肝肾功能检查无特殊变化。

3 讨论

一般认为 VP 可分为两种类型,一种为急性起病,常伴基底节区梗死灶;一种为隐匿起病,伴有脑白质疏松 (white matter lesions, WML)^[3]。其中亚急性起病患者可表现为下肢沉重感、行走拖曳、动作缓慢僵硬、头晕等症状,这种以下肢症状为主要临床表现的 VP,有

表 4 两组不同时间点血脂、HCY 及全血还原黏度的比较							
$\bar{x}\pm s$							
组别与时间	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C	HCY	高切
		(mmol · L ⁻¹)				(mPa · s ⁻¹)	
对照组	42						
治疗前		6.091±1.980	3.191±1.072	0.869±0.245	4.370±1.093	20.69±11.34	6.684±1.892
治疗后 3 个月		5.457±1.392	2.883±0.938	0.907±0.351	3.289±1.337	17.37±8.692	5.553±1.326
治疗组	44						
治疗前		6.173±1.695	3.267±0.984	0.875±0.243	4.493±1.683	23.77±10.28	6.493±1.783
治疗后 3 个月		4.864±1.758 ^{*1}	2.685±1.125 ^{*2}	1.033±0.2542 ^{*2}	2.837±1.561 ^{*2}	14.29±7.283 ^{*2}	4.439±0.972 ^{*2}

与对照组同时时间点比较, $t=2.432, ^{*1}P<0.05; t=2.582, 2.603, 2.636, 2.892, 2.599, 2.608, ^{*2}P<0.01$

时又称之为“下肢帕金森综合征”。可能的原因为基底节区的梗死,导致运动输出增加(如苍白球外侧部或黑质致密部),或者丘脑皮层通路输出减少,出现运动减少、肌强直、步态障碍等帕金森样症状^[4]。本组资料表明 VP 患者多数并发高血压、糖尿病、腔隙性脑梗死,提示 VP 患者的主要病因与脑血管因素相关。

目前关于 VP 的治疗尚无统一推荐方案,多数观点认为 VP 患者在早期应该接受多巴胺代替治疗,以改善运动症状和提高生活质量^[5];同时辅以抗血小板聚集、改善微循环、神经保护、控制血糖、血压、血脂、血浆 HCY 等治疗^[6]。本研究所选病例均使用小剂量多巴胺(LED 约 500 mg),主要原因为 VP 患者的少动可能为多巴胺制剂的相对不足,而非帕金森病(PD)患者多巴胺绝对不足^[7];以及入选 VP 患者 Hoehn-Yahr 分级多数集中在 I 或 II 级之间,病情相对较轻有关。

亚急性 VP 患者的临床治疗相关报道不多,缺乏系统研究,国内有报道中医、中药对 VP 有一定改善作用^[8]。本研究资料显示,治疗组中 44 例亚急性期 VP 患者使用丹红治疗后,无 1 例药物过敏及肝功能不全情况发生,提示丹红注射液用于 VP 治疗是安全的。同时,本研究通过对亚急性 VP 患者接受丹红注射液治疗后 UPRDS 评分下降,ADL 升高,Hoehn-Yahr 分级有所降低,提示丹红注射液对亚急性 VP 患者有一定疗效。其可能的机制为:丹红具有促进纤维蛋白溶解,降低全血黏滞度,扩张脑血管,抗血小板凝集,增加血流量,改善微循环障碍的作用,同时降低脑耗氧量,抑制自由基及抗氧化,减轻脑缺血缺氧后的再灌注损伤等药理作用^[9]。现代医学研究表明丹红注射液能通过维护血管内皮细胞生理功能方面达到改善脑功能的效果^[10]。由于亚急性 VP 患者的主要发病原因为基底节区的腔隙性脑梗死,经丹红治疗后 VP 患者脑功能得到改善,因而其 UPDS 评分降低,Hoehn-Yahr 分级下降,而 ADL 升高。

关于丹红注射液对 VP 患者的中远期作用效果尚不明确。本研究通过对 VP 患者治疗 3 个月后 UPRDS、ADL 及 Hoehn-Yahr 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但是在血脂 TC、TG、LDL-C、HCY 及全血还原黏度等各项比较中均有所下降;其中 HCY 下降显著。VP 患者随病程进展,其 UPRDS、ADL 及 Hoehn-Yahr 各向指标逐渐恶化,这主要是 VP 患者的病情变化多为阶梯型进展性加重;而丹红注射液短期可获益,但远期疗效不足以维持 3 个月甚至更长时间。但是不

容忽视的是丹红注射液确实可以改善 VP 患者中远期的血脂水平,降低 HCY,调节血液黏稠度^[11]。这也许为 VP 患者中远期治疗提供了新的思路。丹红注射液通过对 VP 患者内环境的改变,可能有助于慢性脑白质缺血的改善,从而使 VP 患者在中远期有一定获益,当然这需长时间的临床观察或更加敏感指标的监测。

本研究由于入组患者 UPDS 评分不尽相同,加上治疗时间长短不一,且基础治疗的多样化,因而可能对丹红的具体治疗作用的评估可能受到一定的影响;关于丹红对 VP 的具体疗效需要更多的基础研究证实。

参考文献

- [1] GLASS P G, LEES A J, BACELALR A, et al. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism [J]. *J Neurol Neuros Psych*, 2012, 83(10): 1027-1029.
- [2] MEHANNA R, JANKOVIC J. Movement disorders in cerebrovascular disease [J]. *J Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 597-608.
- [3] CHEN Y F, TSENG Y L, LAN M Y, et al. The relationship of leukoaraiosis and the clinical severity of vascular parkinsonism [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1-2): 255-259.
- [4] VIZCARRA J A, LANG A E, SETHI K D, et al. Vascular parkinsonism: deconstructing a syndrome [J]. *J Movement Disorders*, 2015, 30(7): 886-894.
- [5] GAGO M F, FERNANDES V, FERREIRA J, et al. The effect of levodopa on postural stability evaluated by wearable inertial measurement units for idiopathic and vascular Parkinson's disease [J]. *J Gait Posture*, 2015, 41: 459-464.
- [6] 朱灿敏, 焦玲, 李世容. 血管性帕金森综合征临床特点的分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2009, 4(3): 200-202.
- [7] KALRA S, GROSSET D G, BENAMER H T. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(2): 149-156.
- [8] 董婷, 杨文明, 王晓阳, 等. 灯盏细辛对早期血管性帕金森综合征的作用探讨 [J]. *广东医学*, 2013, 34(11): 1759-1762.
- [9] HE Y, WAN H Y, DU Y G, et al. Protective effect of *DanHong* injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 387-391.
- [10] 李美娇, 郭虹, 刘青青, 等. 丹红注射液对脑缺血缺氧损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17): 221-224.
- [11] 范正达, 陈海鹰, 蒋春. 丹红注射液治疗缺血性卒中患者的临床疗效及对血脂代谢和神经功能的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(6): 809-811.