

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.009

普拉克索与美多芭合用配合心理治疗应用于帕金森病合并睡眠障碍患者的效果

马 宇, 李兴贵, 展群岭, 黄 巧

(重庆市第五人民医院神经内科 400062)

摘 要:目的 探讨普拉克索与美多芭合用配合心理治疗应用于帕金森病合并睡眠障碍患者的效果。方法 按抽签法将 96 例帕金森病合并睡眠障碍患者分为对照组与研究组, 每组 48 例, 两组均行心理治疗, 对照组予以美多芭治疗, 研究组在对照组基础上加以普拉克索治疗, 观察两组治疗后运动症状、睡眠质量、生活质量变化, 临床疗效和不良反应。结果 治疗后, 研究组帕金森统一评分量表(UPDRS)、UPDRS II、UPDRS III 评分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组爱泼沃斯嗜睡量表、匹兹堡睡眠质量指数量表评分均低于对照组($P < 0.05$)。研究组 39 项帕金森病生活质量问卷高于对照组($P < 0.05$); 研究组总有效率(98.58%)高于对照组(79.06%), 研究组不良反应率(29.16%)低于对照组(56.25%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 普拉克索、心理治疗合用美多芭治疗帕金森病合并睡眠障碍患者的临床疗效好, 但仍需要多中心随机对照试验加以证实。

关键词: 帕金森病; 睡眠障碍; 心理治疗; 普拉克索; 美多芭

中图法分类号: R741.05

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0030-04

The effect of pramipexole and meidoba joint psychological treatment on Parkinson's disease with sleep disorders

MA Yu, LI Xinggui, ZHAN Qunling, HUANG Qiao

(Department of Neurology, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

Abstract: Objective To research the effect of pramipexole and meidoba joint psychological treatment on Parkinson's disease with sleep disorders. **Methods** 96 patients with Parkinson's sleep disorder were divided into control group and research group by lottery method, all the 48 cases, both groups were treated by psychotherapy, control group treatment by meidoba, the research group based on the control group treatment by pramipexole, the symptoms, sleep quality, quality of life change, clinical efficacy and adverse reactions between the two groups after treatment were observed. **Results** After treatment, the unified Parkinson's disease rating scale II, III (UPDRS II, UPDRS III) of research group was lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Eworth Sleepiness Scale, Pittsburgh sleep quality index scale of research group was lower than those in the control group ($P < 0.05$). The 39 Parkinson's quality of life questionnaire of research group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of research group was higher than that in the control group (98.58% vs. 79.06%), the adverse reaction rate of research group was lower than that in the control group (29.16% vs. 56.25%, $P < 0.05$). **Conclusion** Pramipexole and meidoba joint psychological in treatment Parkinson's disease combines sleep disorders with good clinical efficacy, but still need multi-center randomized controlled trial to be confirmed.

Key words: Parkinson's disease; sleep disorders; psychological treatment; pramipexole; meidoba

帕金森病是老年人多发性的神经系统变性疾病, 静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态障碍是其主要临床表现, 同时可伴睡眠障碍、抑郁等非运动症状, 导致患者生活质量明显下降^[1-2]。帕金森病可采用心理、药物等综合治疗方式, 其中心理治疗是其重要手段, 可使患者症状得到一定改善^[3]。既往该病主要以左旋多巴类药物治疗, 美多芭是其代表药物, 但长期使

用存在剂末效应, 可使疗效减退^[4]。普拉克索对受体存在选择性及高亲和力, 安全性高, 现已逐步开展于临床, 但目前关于其疗效尚存争议^[5]。本研究旨在进一步探讨普拉克索与美多芭合用配合心理治疗应用于帕金森病合并睡眠障碍患者的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2016 年 4 月于

本院就诊的 96 例帕金森病合并睡眠障碍患者,均符合帕金森病诊断标准^[6][满足(1)项且满足(2)项中任意三项,同时排除(3)项中任意一项]:(1)运动迟缓;(2)症状持续的不对称、首发侧较重,单侧起病,伴静止性震颤,病情呈进行性发展、应用左旋多巴导致的严重异动症、左旋多巴的治疗反应较好等;(3)反复脑损伤或者有脑卒中史、明确脑炎史、小脑征、椎体束征呈阳性等。纳入标准:(1)匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)超过 7 分,存在睡眠障碍;(2)帕金森病 H-Y 分级低于Ⅳ级;(3)近期无催眠镇静药物使用史。排除标准:(1)抑郁或者认知功能障碍、痴呆;(2)其他因素所致睡眠障碍;(3)睡眠呼吸暂停综合征;(4)过敏体质。本研究患者家属及患者均签署知情同意书,同时通过医院伦理委员会批准,按抽签法将患者分为对照组和研究组,每组 48 例。对照组中男 26 例,女 22 例;年龄 50~73 岁,平均(63.28±2.41)岁;H-Y 分级:Ⅰ级 7 例,Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 29 例。研究组中男 21 例,女 27 例;年龄 52~75 岁,平均(61.49±2.25)岁;H-Y 分级:Ⅰ级 5 例,Ⅱ级 13 例,Ⅲ级 30 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法 两组均予以心理治疗,积极、主动地予以患者心理支持,为患者耐心讲解疾病的诱发因素、治疗方式,指导患者规划一个规律的休息及活动时间表,培养健康的睡眠习惯,必要时可采用睡眠控制等行为干预。引导其讲解内心疑虑,发泄焦虑、紧张等负面情绪。鼓励患者积极参与娱乐活动,重视自身的成就与优点,指导家属多关心、呵护患者,同时为其营造一个良好的睡眠条件及环境。对照组予以美多芭治疗,第 1 周单次口服 0.25 g 美多芭(上海罗氏有限公司生产,每片 0.25 g,20140312),早晚各 1 次;第 2 周按照患者的药物耐受性可调整药物用量,每周的剂量增加 0.5 g/d,达到患者合适治疗量为止,维持量应低于 1 g/d。研究组在对照组基础上加以普拉克索治疗,第 1 周普拉克索(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,每片 0.25 mg,20140316)每日药物剂量低于 0.375 mg,早、中、晚各 1 次;第 2 周适当调整药物用量,每日总剂量维持在 0.375~0.750 mg;第 3 周可将药物剂量增加至每日 1.500 mg。两组均持续治疗 3

个月,记录用药期间的不良反应。

1.3 观察指标 于治疗前后评估各指标,采用帕金森统一评分量表(UPDRS)评估患者总病情程度,分数越高提示病情程度越重;运动症状变化采用 UPDRSⅡ及 UPDRSⅢ评估。采用爱泼沃斯嗜睡量表(ESS)及 PSQI 评估睡眠质量变化。ESS 未见打盹记作 0 分,偶尔打盹记作 1 分,经常打盹记作 2 分,极易打盹记作 3 分,分数与嗜睡程度呈正比;PSQI 为 0~21 分,睡眠质量与分数呈反比,低于 7 分表示睡眠障碍。生活质量采用 39 项帕金森病生活质量问卷(PDQL-39)评估,每项为 1~5 分,分数与生活质量呈正比。临床疗效评估:治疗后 UPDRS 减少超过 30%即显效,在 5%~30%即好转,低于 5%即无效,显效+好转=总有效^[7-8]。

1.4 统计学处理 选择 SPSS18.0 作数据统计。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后 UPDRS 评分及运动症状变化比较 治疗前,两组患者 UPDRS、UPDRSⅡ、UPDRSⅢ评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 UPDRS、UPDRSⅡ、UPDRSⅢ评分均降低,研究组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后睡眠质量变化比较 治疗前,两组 ESS、PQSI 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 ESS、PQSI 评分均下降,研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后生活质量变化比较 治疗前,两组 PDQL-39 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 PDQL-39 评分均上升,研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者临床疗效比较 研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较 两组均有胃肠道不适、心动过速、头晕、便秘、口干出现,但研究组不良反应率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.194, P<0.05$),见表 5。

表 1 两组患者治疗前后 UPDRS 评分及运动症状变化比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	n	UPDRSⅡ				UPDRSⅢ				UPDRS			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	48	13.87±3.56	9.20±2.54	7.398	0.000	32.67±6.40	25.57±5.18	5.974	0.000	49.51±8.26	36.69±7.50	7.960	0.000
研究组	48	14.61±3.20	7.15±1.63	14.391	0.000	33.54±5.23	21.49±5.30	11.212	0.000	47.75±8.60	29.64±6.29	11.775	0.000
t		1.071	4.706			0.729	3.814			1.022	4.989		
P		0.286	0.000			0.467	0.000			0.309	0.000		

表 2 两组患者治疗前后睡眠质量变化比较(±s,分)

项目	n	ESS				PQSI			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	48	6.59±1.24	4.87±0.70	8.3687	0.000	7.94±2.11	6.23±1.46	4.617	0.000
研究组	48	7.23±1.16	3.29±0.51	21.541	0.000	8.60±2.23	4.81±1.30	10.172	0.000
t		2.611	12.639			1.489	5.032		
P		0.010	0.000			0.139	0.000		

表 3 两组患者治疗前后生活质量变化比较(±s,分)

项目	n	PDQL-39 评分		t	P
		治疗前	治疗后		
对照组	48	117.89±30.24	136.85±33.60	2.905	0.004
研究组	48	120.21±28.76	153.97±35.52	5.117	0.000
t		0.385	2.425		
P		0.701	0.017		

表 4 两组患者临床疗效比较[n(%)]

项目	n	显效	好转	无效	总有效率
对照组	48	14(29.17)	20(41.66)	14(29.17)	34(79.06)
研究组	48	26(54.17)	17(35.41)	5(10.42)	43(89.58)
Z 或 χ ²		2.816			5.315
P		0.004			0.021

表 5 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	n	胃肠道不适	心动过速	头晕	口干	不良反应率
对照组	48	14(29.17)	4(8.33)	6(12.50)	3(6.25)	27(56.25)
研究组	48	6(12.50)	3(6.25)	4(8.33)	1(2.08)	14(29.16)*

注:与对照组比较,*P<0.05

3 讨 论

帕金森病主要是由年龄老化、环境因素、遗传因素等导致中脑黑质的多巴胺能神经元出现变性 & 坏死,纹状体多巴胺的水平明显减少,同时造成蓝斑、基底核、大脑皮质、脊髓等神经元损伤,从而引起系列的运动 & 非运动症状^[9-10]。帕金森病合并睡眠障碍的临床发病率比较高,可发生于帕金森病的任意阶段,睡眠障碍的严重程度与帕金森病进展呈正相关,为帕金森病非运动症状的常见类型,主要表现为入睡困难、片状睡眠、梦游症、梦魇、定向错乱、嗜睡等,对患者病情转归 & 生活质量造成明显影响^[11]。

帕金森病合并睡眠障碍的临床治疗难度较大,心理治疗通过为患者讲解疾病的基本情况,可提高患者对疾病的认知能力,可调动其治疗积极性,使其更好地配合治疗^[12]。同时指导患者养成规律的睡眠习惯,避免不良的作息因素对睡眠质量造成的干扰。此外可利用心理学知识,通过语言因素引导患者表达内心的疑虑,并予以积极的心理疏导,促进患者发泄不良

情绪,以缓解患者的临床症状,减轻患者的负面情绪^[13]。

帕金森病主要以药物治疗为主,临床用药应从小剂量逐渐增加剂量,确保以最小的药物剂量得到满意疗效,其中左旋多巴是其治疗首选药物,但长时间使用可产生多种不良反应,降低临床效果^[14]。美多芭是由苄丝肼与左旋多巴复合而成,苄丝肼可于机体内转化成去甲肾上腺素与苯丙胺,使运动迟缓 & 肌强直改善;左旋多巴可透过血脑屏障到达中枢系统,和多巴脱羧酶反应后转化成多巴胺并激动其受体,从而起到治疗作用^[15]。相关研究指出,多巴胺受体激动剂有效性 & 安全性优于左旋多巴类药物,可使部分运动性疾病发病率明显降低^[16]。普拉克索作为一种多巴胺类受体新型激动剂,能够与多巴胺能 D2 受体产生特异性结合,从而使患者运动症状明显改善,同时可与多巴胺能 D3 受体形成特异性结合,改善患者的抑郁情况^[17]。普拉克索的药效迅速,稳定性比较强,食物等外界因素对药效无影响,生物利用度高,可持续性发挥药物作用^[18]。本结果显示,美多芭联合普拉克索治疗后患者运动症状改善、睡眠障碍的缓解,POQL-39 的上升均优于单用美多芭治疗。且普拉克索治疗后总有效率也明显高于美多芭治疗者,同时不良反应率较低,说明普拉克索治疗可使临床疗效提高,安全性高。

综上所述,普拉克索与美多芭联合心理疗法治疗帕金森病合并睡眠障碍患者的临床疗效好,但仍需要多中心随机对照试验加以证实。

参考文献

[1] GULYANI S,SALAS R,MARI Z,et al. Evaluating and managing sleep disorders in the parkinson's disease clinic [J]. Basal Ganglia,2016,6(3):165-172.

[2] CERASA A,NOVELLINO F,QUATTRONE A. Connectivity changes in parkinson's disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2016,16(10):91-96.

[3] AUSTIN K W,AMERINGER S W,STARKWEATHER A R, et al. Biobehavioral framework of symptom and health outcomes of uncertainty and psychological stress in parkinson disease[J]. J Neurosci Nurs,2016,48(6):E2-E9.

[4] LUO H T,ZHANG J P,MIAO F. Effects of pramipexole

- treatment on the alpha-synuclein content in serum exosomes of Parkinson's disease patients[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3):1373-1376.
 - [5] CHUNG S J, KIM J M, KIM J W, et al. Switch from oral pramipexole or ropinirole to rotigotine transdermal system in advanced Parkinson's disease: an open-label study[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(7):961-970.
 - [6] 马丽华. 帕金森病的诊断[J]. 国外医学(护理学分册), 2004, 23(11):505-507.
 - [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: 第二版[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(5):352-355.
 - [8] 洪雁. 帕金森病常用评分量表[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2002, 2(5):277-277.
 - [9] ZHANG H, GU Z Q, SUN L, et al. Clinical manifestation of parkinson's disease in association with rapid eye movement sleep behavior disorder onset[J]. Eur Neurol, 2016, 76(3/4):154-160.
 - [10] ELBAZ A. Prodromal symptoms of Parkinson's disease: Implications for epidemiological studies of disease etiology[J]. Rev Neurol(Paris), 2016, 172(8/9):503-511.
 - [11] AMOSOVA N A, SMOLENTSEVA I G, GUSEINOVA P M, et al. Sleep disorders in the early stage of Parkinson's disease in untreated patients[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2016, 116(6):77-81.
 - [12] GARLOVSKY J K, OVERTON P G, SIMPSON J. Psychological predictors of anxiety and depression in parkinson's disease: a systematic review[J]. J Clin Psychol, 2016, 72(10):979-998.
 - [13] TROEUNG L, GASSON N, EGAN S J. Patterns and predictors of mental health service utilization in People with parkinson's disease[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2015, 28(1):12-18.
 - [14] FERREIRA T, PRABHAKAR S, KHARBANDA P S. Sleep disturbances in drug naive Parkinson's disease(PD) patients and effect of levodopa on sleep[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2014, 17(4):416-419.
 - [15] FRAMPTON J E. Pramipexole Extended-Release: A review of its use in patients with parkinson's disease[J]. Drugs, 2014, 74(18):2175-2190.
 - [16] BELOUSOV D, AFANASIEVA E. Cost-Effectiveness analysis of pramipexole extended release monotherapy in early parkinson's disease[J]. Value Health, 2015, 18(7):A757-A761.
 - [17] SILINDIR M, OZER A Y. The benefits of pramipexole selection in the treatment of Parkinson's disease[J]. Neurological Sciences, 2014, 35(10):1505-1511.
 - [18] 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.
-
- (收稿日期:2017-07-29 修回日期:2017-10-09)
- (上接第 29 页)
- 流感嗜血杆菌、肺炎链球菌带菌情况调查研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2013.
- [2] TORUN M M, TOKMAN H B, DEMIRCI M, et al. *Haemophilus influenzae* infections with abscess formation in adults: a retrospective study covering an eleven-year period[J]. Clin Lab, 2015, 61(7):845-849.
 - [3] 乔海霞, 张彦霞, 常月立, 等. 儿童呼吸道流感嗜血杆菌感染 128 例流行特征分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(11):845-847.
 - [4] WHITTAKER R, ECONOMOPOULOU A, DIAS J G, et al. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 2007-2014[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(3):396-404.
 - [5] 吴敏, 徐浩. 流感嗜血杆菌致老年社区获得性肺炎的危险因素与耐药状况分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(24):3636-3638.
 - [6] GIUFRE M, DAPRAI L, CARDINES R, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae*. in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of H. influenzae type b vaccination in Italy[J]. Vaccine, 2015, 33(46):6227-6234.
 - [7] SHIRO H, SATO Y, TOYONAGA Y, et al. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: Evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors[J]. J Infect Chem other, 2015, 21(4):247-256.
 - [8] LAM T T, CLAUS H, ELIAS J, et al. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009-2012[J]. Int J Med Microbiol, 2015, 5(7):748-755.
 - [9] 王海磊, 马娜, 娄春艳. 儿科患者感染流感嗜血杆菌耐药基因检测及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(11):1031-1034.
 - [10] 牛翠, 张辉, 杨启文, 等. 2008-2011 年北京协和医院流感嗜血杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(6):476-480.
 - [11] 孙燕, 孔菁, 张泓, 等. 2005-2014 年 CHINET 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2):153-159.
 - [12] 陈淑娟, 李国铄, 林丽容. 流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(29):190-191.
- (收稿日期:2017-07-20 修回日期:2017-09-14)