艾地苯醌联合多巴胺制剂治疗帕金森病的效果及对血清神经细胞因子、氧化应激指标的作用

田海燕[1]，魏丽莉[1]，秦汝渭[2*]
（1. 上海交通大学医学院苏州九龙医院药剂科，江苏苏州 2151272；2. 上海交通大学医学院苏州九龙医院神经外科，江苏苏州 2151272）

摘要：目的 探讨艾地苯醌联合多巴胺制剂对帕金森病（Parkinson's disease，PD）的疗效及对血清神经细胞因子、氧化应激指标的影响。**方法** 选择我院 2022 年 6 月至 2023 年 12 月就诊的 PD 患者 130 例，按照简单排序随机法分为观察组和对照组，每组 65 例。在常规治疗基础上，对照组采用多巴丝肼片治疗，观察组在对照组治疗方案上联合艾地苯醌片治疗，两组疗程均为 3 个月。比较两组临床疗效、统一 PD 评定量表（unified PD rating scale，MDS-UPDRS）Ⅲ、非运动症状评价量表（non-motor symptoms scale，NMSS）、简易精神状态检查（mini mental status examination，MMSE）评分，以及神经生长因子（nerve growth factor，NGF）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）及过氧化氢酶（catalase，CAT）水平变化。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组（84.62% vs. 67.69%，$P < 0.05$）。观察组 MDS-UPDRS Ⅲ、NMSS 评分、血清 MDA 水平均低于对照组（$P < 0.05$）；观察组 MMSE 评分、血清 NGF、BDNF、SOD、GSH-PX 及 CAT 水平均高于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 艾地苯醌联合多巴胺制剂治疗 PD 效果明显，有助改善患者症状及认知功能，其机制可能与调节血清神经细胞因子、氧化应激反应相关。

关键词：艾地苯醌；多巴丝肼片；帕金森病；神经生长因子；脑源性神经营养因子；氧化应激
中图分类号：R742.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)02-0170-006
引用：田海燕, 魏丽莉, 秦汝渭. 艾地苯醌联合多巴胺制剂治疗帕金森病虚效果及对血清神经细胞因子、氧化应激指标的作用[J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 170-175. DOI：10.13683/j.wph.2025.02.009

Efficacy of idbenquinone combined with dopamine in the treatment of Parkinson's disease and its effect on serum neurocytokines and oxidative stress indexes

TIAN Haiyan[1], WEI Lili[1], QIN Ruwei[2*]
(*1. Department of Pharmacy, Suzhou Kowloon Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 2151272, Jiangsu Province, China; 2. Department of Neurosurgery, Suzhou Kowloon Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 2151272, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the therapeutic effect of idebenone combined with dopamine on Parkinson's disease (PD) and its effects on serum neurocytokines and oxidative stress indexes. ***Methods*** A total of 130 PD patients in our hospital from June 2022 to December 2023 were selected and divided into observation group and control group according to simple ordering random method, with 65 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was treated with levodopa and benserazide hydrochloride tablets, and the observation group was treated with idebenone on the treatment regimen of the control group. The course of treatment of both groups was 3 months. The clinical efficacy, the unified PD rating scale (MDS-UPDRS) Ⅲ, non-motor symptoms scale (NMSS), mini

收稿日期：2024-06-28；**修回日期：**2024-12-12
作者简介：田海燕，主管药师，研究方向：神经疾病药物。
通信作者：秦汝渭，主治医师，研究方向：偏头痛、胶质母细胞瘤及脑膜瘤等的诊治。

mental status examination（MMSE） score, and nerve growth factor（NGF）, brain-derived neurotrophic factor（BDNF）, malondialdehyde（MDA）, superoxide dismutase（SOD）, glutathione peroxidase（GSH-Px） and catalase（CAT） were compared between the two groups. ***Results*** The overall response rate of observation group was higher than that of control group（84.62% vs. 67.69%, $P<0.05$）. The MDS-UPDRS III, NMSS score and serum MDA level in the observation group were lower than those in the control group（$P<0.05$）. The MMSE score, serum NGF, BDNF, SOD, GSH-Px and CAT levels in observation group were higher than those in control group（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Idebenone combined with dopamine is effective in the treatment of PD, which can improve the symptoms and cognitive function of patients, and its mechanism may be related to the regulation of serum neurocytokines and oxidative stress response.

Key words: idebenquinone; levodopa and benserazide hydrochloride tablet; Parkinson's disease; nerve growth factor; brain-derived neurotrophic factor; oxidative stress

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是一种临床常见的神经退行性疾病，在老年群体中发病率较高。PD 主要病理改变为黑质致密部位多巴胺神经元缺失，致使左旋多巴含量降低，导致患者出现动作迟缓、肌肉强直及震颤等症状，影响生活质量[1—2]。

药物治疗是 PD 目前主要的治疗手段，其中多巴胺制剂较为常用，但其单药疗效有待提升。艾地苯醌既往主要用于治疗慢性脑血管疾病、脑外伤因素所致脑功能损伤等，有助于改善脑代谢，同时抗氧化应激效果良好[3]。近期研究显示，艾地苯醌在 PD 患者中可能亦有一定获益，但具体作用机制仍处于探讨阶段[4]。因神经细胞因子代谢紊乱、氧化应激反应在 PD 发病机制中占据重要地位[5—6]，故现尝试将艾地苯醌联合多巴胺制剂用于 PD 患者，旨在探讨其疗效及对血清神经细胞因子、氧化应激指标的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2022 年 6 月至 2023 年 12 月收治的 PD 患者作为研究对象。本研究已通过我院伦理委员会批准（HG-2022-005）。

样本量根据预实验总有效率，采用均数计算公式计算：$n=[p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)]/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，观察组总有效率 90.00%，对照组总有效率为 66.00%，$n=[(0.90\times0.10)+(0.66\times0.34)]\times(1.96+1.28)^2/(0.90-0.65)^2$，计算得 $n=52$，按等比例分配，两组最少需 104 例，最终入组 130 例。

纳入标准：①符合 PD 诊断标准[7]。②Hoehn-Yahr 分级 1 ～ 3 期。③年龄 50 ～ 80 岁。④配合治疗，依从性佳。⑤患者及其家属签署知情同意书。排除标准：①既往颅脑损伤史，或合并其他颅脑疾病。②合并抑郁、痴呆或精神疾病等。③既往癫痫病史。④既往接受过深部脑刺激治疗。⑤合并其他脏器功能严重并发症、恶性肿瘤。⑥继发性 PD。⑦合并造血系统疾病。⑧对本研究药物有使用禁忌。

1.2 分组及方法

按照简单排序随机、应用随机数字表法产生随机数字并据此进行分组，将 130 例患者编号，从随机数字表中的任一起始位置开始，按照从左到右、从上到下的方法依次选取 130 个大小不等的随机数字，并据此进行排序，其中排序为 1 ～ 65 号对应的随机数字为观察组，66 ～ 130 号对应的随机数字为对照组。

两组均接受常规治疗，包括控制血压、血糖、调节血脂等，并口服普拉克索（0.25 mg，上海勃林格殷格翰药业，H20181121），初始剂量为一日 0.375 mg，每 5 ～ 7 d 增加 1 次剂量，最大剂量不超过一日 4.5 mg。对照组加用多巴丝肼片（0.25 g，

罗氏制药，H10930198），初始剂量每次 62.5mg，一日 2 ～ 3 次，后续每周增加 1 次剂量，最大剂量不超过每次 250 mg。观察组加用艾地苯醌片（30 mg，深圳海王药业，H10970363），每次 30 mg，一日 3 次。两组疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标

主要指标：治疗有效率[8]。根据改良 Webster 症状量表进行评价，显效：与治疗前相比，改良 Webster 症状量表评分降低程度＞ 75%；有效：改良 Webster 症状量表评分降低程度＞ 51% 且≤ 75%；进步：改良 Webster 症状量表评分降低程度＞ 25% 且≤ 51%；无效：改良 Webster 症状量表评分降低程度≤ 25%。总有效率＝显效率＋有效率＋进步率。

次要指标：①评分量表：比较治疗前后统一 PD 评定量表（unified PD rating scale，MDS-UPDRS）Ⅲ、非运动症状评价量表非运动症状评价量表（non-motor symptoms scale，NMSS）、简易精神状态检查（mini mental status examination，MMSE）评分的变化。其中，MDS-UPDRS Ⅲ主要评价患者运动功能，共计 33 个小项目，总分 132 分，分值越高表示患者运动障碍越明显；NMSS 评分主要评价患者非运动功能，总共 9 个维度、30 个条目，分值越高则表示患者非运动障碍越明显；MMSE 评分主要评价患者认知功能，总分 30 分，得分越高则表示患者认知功能越好。②血清指标：采集治疗前后空腹静脉血 8 ml，离心后提取血清液，血清神经细胞因子包括神经生长因子（nerve growth factor，NGF）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF），均以酶联免疫吸附法测定，试剂盒购于上海雅吉生物科技；氧化应激指标包括丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）及过氧化氢酶（catalase，CAT），试剂盒购于南京建成生物。③不良反应：包括可能的血液及淋巴系统损伤、肝功能损害、头晕头痛及胃肠道不适等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件包进行数据分析，经检验数据符合正态分布。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验，计数资料以 n（%）表示，采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别、年龄及病程等一般资料经比较无显著差异（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组疗效比较

观察组显效 12 例（18.46%），有效 28 例（43.08%），进步 15 例（23.08%），无效 10 例（15.38%），总有效 55 例（84.62%）；对照组显效 7 例（10.77%），有效 21 例（32.31%），进步 16 例（24.62%），无效 21 例（32.31%），总有效 44 例（67.69%）。观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=5.125$，$P<0.05$）。

2.3 两组各量表评分比较

治疗前，两组各量表评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组各量表评分均较前改善（$P<0.05$）；观察组 MDS-UPDRS III、NMSS 均低于对照组，MMSE 评分高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 两组血清神经细胞因子、氧化应激指标比较

治疗前，两组血清神经细胞因子、氧化应激指标比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组血清神经细胞因子、氧化应激指标均较前改善（$P<0.05$）；观察组血清 MDA 水平低于对照组，血清 NGF、BDNF、SOD、GSH-Px 及 CAT 水平均高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.5 安全性评价

观察组嗜睡 3 例（4.62%），头晕头痛 2 例

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		观察组（n=65）	对照组（n=65）	χ^2值	P值
性别（男/女）/n（%）		41（63.08）/24（36.92）	44（67.69）/21（32.31）	0.306	0.580
年龄/岁		66.59±8.02	67.26±7.52	0.491	0.624
病程/年		2.89±0.63	3.01±0.55	1.157	0.249
Hoehn-Yahr分级/n（%）	1～1.5期	17（26.15）	12（18.46	1.228	0.541
	2～2.5期	35（53.85）	37（56.92）		
	3期	13（20.00）	16（24.62）		
基础疾病/n（%）	高血压	35（53.85）	30（46.14）	0.769	0.380
	糖尿病	13（20.00）	14（21.54）	0.047	0.829
	冠状动脉粥样硬化性心脏病	20（30.77）	22（33.85）	0.141	0.708
	高脂血症	23（35.38）	19（29.23）	0.563	0.453

表 2 两组量表评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：point）

Table 2 Comparison of scale scores between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

组别	MDS-UPDRS Ⅲ		NMSS		MMSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=65）	35.64±5.61	26.84±3.02*	40.23±5.61	28.45±3.47*	17.89±2.04	22.51±2.56*
对照组（n=65）	36.27±5.83	30.53±3.47*	39.84±5.25	33.06±4.38*	18.03±1.65	20.43±2.07*
t值	0.628	6.467	0.409	6.651	0.430	5.094
P值	0.531	0.000	0.683	0.000	0.668	0.000

注：与治疗前相比，*P<0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

表 3 两组血清神经细胞因子、氧化应激指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of serum neurocytokines and oxidative stress indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目	时间	观察组（n=65）	对照组（n=65）	t值	P值
NGF/ng·L^{-1}	治疗前	6.58±1.69	6.92±1.31	1.282	0.202
	治疗后	14.18±2.02*	10.62±1.85*	10.478	0.000
BDNF/ng·L^{-1}	治疗前	10.65±2.47	10.21±2.59	0.991	0.323
	治疗后	18.45±2.12*	15.08±1.84*	9.679	0.000
MDA/μmol·L^{-1}	治疗前	9.45±2.03	9.11±2.75	0.802	0.424
	治疗后	6.08±1.65*	7.21±1.83*	3.697	0.000
SOD/U·ml^{-1}	治疗前	62.83±14.06	60.92±17.28	0.691	0.491
	治疗后	88.63±11.28*	81.02±10.56*	3.971	0.000
GSH-Px/U·ml^{-1}	治疗前	73.43±16.38	74.29±13.48	0.327	0.744
	治疗后	95.67±13.39*	83.84±14.56*	4.822	0.000
CAT/U·ml^{-1}	治疗前	63.28±8.73	64.25±7.49	0.680	0.498
	治疗后	87.65±6.38*	75.60±7.33*	9.997	0.000

注：与治疗前相比，*P<0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

（3.08%），胃肠道不适 2 例（3.08%），兴奋 2 例（3.08%），不良反应总发生 9 例（13.85%）。对照组嗜睡 1 例（1.54%），头晕头痛 3 例（4.62%），胃肠道不适 2 例（3.08%），兴奋 1 例（1.54%），不良反应总发生 7 例（10.77%）。两组不良反应发生率比较无统计学意义（$\chi^2 = 0.285$，$P > 0.05$）。两组均无血液及淋巴系统损伤、肝功能损害等情况。其余不良反应均出现于用药初期，经过调整药物剂量等均好转。

3 讨论

黑质多巴胺能神经细胞的凋亡及变性、纹状体多巴胺水平降低是 PD 发生、发展的重要环节[9—10]，故多巴胺制剂对 PD 具有治疗作用。多巴丝肼是一种复方药物，主要成分包括左旋多巴及苄丝肼，其能补充 PD 患者脑基底神经节中多巴胺含量，促进脑组织功能恢复，但长期用药效果可能逐渐减弱，临床通常联合其他药物进一步提升疗效。艾地苯醌属于脑细胞代谢保护剂，其能通过保护线粒体功能以改善脑组织供氧供血，改善脑部功能。研究显示，艾地苯醌对 PD 模型小鼠具有神经保护作用，主要因艾地苯醌对多巴胺能神经元线粒体的凋亡具有抑制效果[11]。在常规治疗基础上联合艾地苯醌可有效抗炎，帮助改善患者认知功能及抑郁状态等[12]。

血清神经细胞因子、氧化应激反应在 PD 发病过程中发挥重要作用。NGF、BDNF 均可促进神经元生长、发育，一定程度地反映 PD 患者神经元损伤程度[13]。研究显示，艾地苯醌富含苯醌环，苯醌环中的氢醌具有较强抗氧化作用，有助于改善患者氧化应激反应[14]。艾地苯醌对活性氧、过氧化物的生成均有抑制作用，能维持氧化还原的稳态，从而保护线粒体功能，促进神经元恢复[15]。本研究中，观察组血清 NGF、BDNF 水平较治疗前明显升高，且较对照组改善更明显。可能是因多巴丝肼片对脑内神经递质水平具有调节作用，其可改善神经系统功能，而艾地苯醌亦具有较佳血脑屏障穿透力，可对中枢神经系统产生激活作用，促使神经元再生、生长，且其对线粒体功能具有改善作用，能保护多巴胺神经元，两种药物产生相互协同效应，进一步提高血清 NGF、BDNF 水平，与前述研究结论类似。

本研究中，观察组总有效率高于对照组，且 MDS-UPDRS III、NMSS 及 MMSE 评分改善均更显著。提示积极调节患者血清神经细胞因子、促进神经元恢复、缓解氧化应激反应有助于修复 PD 患者脑组织损伤。王跃等[16]提出，艾地苯醌有助改善 PD 患者非运动症状，提高临床治疗总有效率，对脑组织微循环、能量代谢具有改善作用，可整体改善病情，促进认知功能恢复，与本研究结论类似。本研究中，两组均无严重不良反应发生，提示两种用药方案安全性均较佳。

4 结论

综上所述，艾地苯醌联合多巴胺制剂治疗 PD 效果良好，有助改善患者症状及认知功能，其机制可能与调节血清神经细胞因子、氧化应激反应等相关。然而，笔者未观察炎症因子水平、抑郁状态等情况变化，且疗程较短，未来可开展进一步研究，探究长期维持的疗效。

参考文献：

[1] KUMAR S, GOYAL L, SINGH S. Tremor and rigidity in patients with Parkinson's disease: emphasis on epidemiology, pathophysiology and contributing factors[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022, 21(7): 596-609.

[2] LANGE LM, GONZALEZ-LATAPI P, RAJALINGAM R, *et al*. Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force – an update[J]. Mov Disord, 2022, 37(5): 905-935.

[3] 王光裕, 姜维, 林鹏飞. 艾地苯醌药理作用机制及其临床研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4): 73-79.

[4] 赵海龙, 王皓, 李秀华. 艾地苯醌对帕金森病运动及非运动症状改善作用及其机制的研究进展[J]. 中国医师进修杂

志, 2022, 45(2): 189-192.

[5] 康乐乐, 苗婵婵, 高海茸. 司来吉兰联合多巴胺制剂对帕金森病患者的治疗效果及血清BDNF、NGF、IGF-1水平的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(4): 493-496.

[6] CHAKRABARTI S, BISAGLIA M. Oxidative stress and neuroinflammation in Parkinson's disease: the role of dopamine oxidation products[J]. Antioxidants(Basel), 2023, 12(4): 955.

[7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(1): 1-12.

[8] 巩忠, 王海鹏, 许莉, 等. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2607-2611.

[9] WEINTRAUB D, AARSLAND D, CHAUDHURI KR, *et al*. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(1): 89-102.

[10] DE MIRANDA BR, GOLDMAN SM, MILLER GW, *et al*. Preventing Parkinson's disease: an environmental agenda[J]. J Parkinsons Dis, 2022, 12(1): 45-68.

[11] 何培坤, 段青蕊, 高玉元, 等. 艾地苯醌对帕金森病模型小鼠的神经保护作用及机制[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(1): 31-35.

[12] 董芬芬, 刘婷, 武岳. 艾地苯醌联合多巴丝肼片及吡贝地尔缓释片治疗老年PD伴抑郁的疗效及对患者炎症因子、神经细胞因子水平的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(14): 1977-1981.

[13] KUSHIGIAN DJ, VAOU OE. Aspartame use and Parkinson's disease: review of associated effects on neurotransmitters, oxidative stress, and cognition[J]. Nutr Neurosci, 2024, 27(5): 506-519.

[14] SCHNEIDER V, VEJUX A, NURY T, *et al*. Neurodegeneration, oxidative stress and lipid metabolism plasma biomarkers to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonian syndromes[J]. Rev Neurol(Paris), 2023, 179(9): 961-966.

[15] 崔小丽, 孙宁, 赵瑞, 等. 艾地苯醌对癫痫大鼠模型神经元线粒体功能、能量代谢及抗氧化作用机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 44-48.

[16] 王跃, 李佳佳, 周玉帅, 等. 艾地苯醌对帕金森病患者非运动状态及miR-486-5p、miR-221的影响[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(16): 2276-2280.

(编辑：虞 瑛)