·临床研究·

丁苯酞对多系统萎缩患者治疗效果分析

楚勤英,傅小玲,迟 铖,高 畅,李建华,舒刚明*
(解放军总医院第一附属医院干部病房二科,北京 100048)

【摘 要】 **目的** 探讨丁苯酞对多系统萎缩患者的治疗效果及安全性。**方法** 采用前瞻性研究的方法,连续纳入解放军总医院第一附属医院干部病房二科2014年3月1日至2015年11月23日40例多系统萎缩住院患者。将患者随机入组:实验组给予传统药物治疗基础上加用丁苯酞治疗;对照组仅给予传统基础药物治疗。采用统一多系统萎缩评估量表(UMSARS)在用药前、用药2周后及12周后分别对两组患者进行测评,评估两组患者用药前及用药后的临床症状及病情缓解程度、治疗效果及副作用等。采用Barthel指数(BI)评定量表在用药前和用药12周后测评,以评估药物治疗是否影响两组患者的日常生活能力,评定药物疗效。**结果** (1)两组患者在发病年龄、病程、疾病分型及肛门括约肌肌电图、头颅MRI等检查方面差异均无统计学意义($P>0.05$),同时两组患者在年龄、性别、合并高血压病、糖尿病、冠心病比例方面的差异亦无统计学意义($P>0.05$)。用药前两组患者的UMSARS得分、BI指数差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)用药2周后及12周后,与对照组相比,实验组患者肌张力、步态和震颤方面均有不同程度的改善,UMSARS评分均明显低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。12周后随访两组之间BI指数差异无统计学意义($P=0.13$)。(3)两组患者2周后评估及3个月后随访均未发生严重不良反应。**结论** 丁苯酞氯化钠注射液对多系统萎缩患者的部分临床症状及UMSARS评分有一定程度的改善,临床应用安全,无严重不良反应发生。

【关键词】 神经系统变性病;多系统萎缩;丁苯酞氯化钠注射液
【中图分类号】 R741.05 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.217

Efficiency of dl-3-butylphthalide in treatment of multiple system atrophy

CHU Qin-Ying, FU Xiao-Ling, CHI Cheng, GAO Chang, LI Jian-Hua, SHU Gang-Ming*
(Second Department of Cadre's Ward, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【**Abstract**】 **Objective** To assess the efficacy and safety of dl-3-butylphthalide in the treatment of the patients with multiple system atrophy (MSA). **Methods** Totally 40 consecutive MSA patients admitted in our department from March 1st, 2014 to November 23rd, 2015 were prospectively subjected in this study. They were randomly assigned into the experimental group and the control group. The patients from the former group were given dl-3-butylphthalide injection (25 mg, iv, bid) besides routine therapy, and those from the latter group only received the routine therapy. Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) was used to evaluate the symptom relief, curative effect and side effect at admission and in 2 weeks and 3 months after the treatment. All the subjects were also assessed with Barthel Index (BI) scale at the beginning and 12 months later for the effect of the treatment on their daily activities. **Results** (1) There were no significant differences in the age of onset, course and types of the disease, parameters of external anal sphincter electromyogram and cranial magnetic resonance image between the 2 groups ($P>0.05$), neither in the age, sex, proportions of the patients complicated with hypertension, diabetes and coronary heart disease and in the UMSARS and BI scores ($P>0.05$). (2) In 2 and 12 weeks after the treatment, the patients of the experimental group had their muscle tone, gait and muscle tremor improved at some extents, and the scores of UMSARS were significantly lower than the control group ($P<0.05$). But no obvious difference was seen in the BI scores between them even after the 12 weeks' follow-up ($P=0.13$). (3) There were no severe side effects in all the subjects in 2 weeks and 3 months after the treatment. **Conclusion** dl-3-butylphthalide treatment exerts certain effect on the symptoms and UMSARS scores in the MSA patients, with safety and without severe side effect in clinical application.

【**Key words**】 neurodegenerative disease; multiple system atrophy; butylphthalide and sodium chloride injection

Corresponding author: *SHU Gang-Ming*, *E-mail*: *shugangming@126.com*

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一种累及全身多个系统的神经变性疾病,病情持续进展,严重影响患者生活质量甚至危及患者生命,且目前无特效的治疗方法[1]。丁苯酞氯化钠注射液

收稿日期: 2016-07-12; **修回日期**: 2016-09-14
通信作者: 舒刚明, E-mail: shugangming@126.com

(butylphthalide and sodium chloride injection)作为我国第三个Ⅰ类新药,属化学合成类药物,对急性缺血性脑卒中的明显治疗作用在大量研究及临床工作中得到证实[2]。在临床使用丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性脑卒中的过程中,研究者发现该药对脑卒中的症状改善的同时,对共病有 MSA、肌萎缩侧索硬化症患者的急性脑卒中之外的其他临床症状也有明显的改善作用,且该药安全性好,在临床应用过程中未发现明显的临床不良反应。本研究采用单盲随机对照方法,对 40 例 MSA 患者给予 2 周标准剂量的丁苯酞氯化钠注射液及 10 周的口服药物序贯治疗,观察治疗前后的临床症状改善程度,并记录不良反应的发生情况,从而探讨丁苯酞氯化钠注射液对 MSA 的治疗效果及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性研究的方法,连续纳入解放军总医院第一附属医院干部病房二科 2013 年 3 月1 日至 2015 年 11 月 23 日收治的 MSA 住院患者 40 例。按入组先后分配研究编号,随机分入实验组和对照组,两组患者各 20 例。入院时与所有患者及指定代理人交代病情,对加用丁苯酞氯化钠注射液治疗患者均签订知情同意书。

1.2 入组标准

MSA 诊断符合 1999 年由美国学者Gilman等组织制订的 MSA 诊断标准,并经头颅磁共振影像(magnetic resonance imaging, MRI)、肛门括约肌肌电图(external anal sphincter electromyography, EAS-EMG)及神经传导测定证实为 MSA。排除标准:合并严重感染及电解质紊乱患者;脑血管疾病后遗症肢体运动及感觉障碍者。共入组患者 40 例。

1.3 研究方法

收集所有入组患者的性别、年龄、既往病史(高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病史)、体质量指数、吸烟及饮酒情况、临床体征、辅助检查及实验室检测等资料,其中高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病和脂代谢紊乱的诊断参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)诊断标准[3]。吸烟史的标准为每日吸烟 >12 支,持续 >5 年[4];饮酒史为每日饮酒精量 >100 ml,持续 >5 年[5]。采用统一多系统萎缩评估量表(Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS)在用药前、用药 2 周后及 12 周后分别对两组患者进行测评,评估丁苯酞氯化钠注射液对患者临床症状的改善情况;采用 Barthel 指数(Barthel index, BI)评定量表在用药前和用药 12 周后评估两组患者日常生活能力(activity of daily living, ADL)的差别。治疗期间随访死亡及其他严重不良事件的发生情况。

1.4 测评工具

1.4.1 UMSARS[6] 该量表的第二部分:运动检查评分(包括 14 个项目),UMSARS-2 最高评分为 56 分。欧洲多个神经中心采用 UMSARS 准确地反映了 MSA 的严重程度和病程进展,为多中心的临床相关研究提供了可靠的评估手段。

1.4.2 BI[7] 该量表是美国康复治疗机构常用的一种 ADL 评定方法,BI 评定很简单,可信度、灵敏度均较高,是应用较广、研究最多的一种 ADL 评定方法。BI 记分为 0 ~ 100 分。100 分表示患者基本的日常生活活动功能良好,不需他人帮助;0 分表示功能很差,没有独立能力。

1.5 研究内容

MSA 的诊断由神经内科医师结合临床症状及头颅 MRI、肌电图情况共同完成。观察患者的首发症状、临床表现、影像学特征及神经电生理检查结果。实验组及对照组均给予传统治疗,实验组在传统治疗的基础上加用丁苯酞氯化钠注射液 25 mg,2 次/d(商品名:恩必普,中国石药集团恩必普药业有限公司生产,丁苯酞氯化钠注射液 25 mg,国药准字 H20100041)。用药 14 d 后分别对患者进行 UMSARS评定量表评估。14 d 后实验组丁苯酞氯化钠注射液改为丁苯酞软胶囊[8](商品名:恩必普,中国石药集团恩必普药业有限公司生产,丁苯肽软胶囊 0.1 g,国药准字 H20050299)0.2 g 口服,3 次/d 做序贯治疗。连续服用至第 12 周治疗结束。期间对所有患者进行电话随访,记录不良反应的发生情况,12 周后采用 BI 对两组患者进行 ADL 测评。

1.6 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用百分率表示,两组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者入院时年龄、性别、病程、MSA 临床分型、头颅 MRI 的阳性率、EAS-EMG 的阳性率、既往史、家族史,吸烟饮酒史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。入院后对两组患者用量表测评后,两

组患者之间基线资料数据比较见表 1。

2.2 两组患者疗效观察结果比较

对所有患者在治疗前、治疗 2 周后及 12 周后分别进行 UMSARS 评分，治疗前两组之间的得分差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗 2 周及 12 周后实验组患者在肌张力、步态以及震颤等临床症状方面均有明显改善，实验组评分明显低于对照组，两组之间的差异有统计学意义（$P<0.05$；表 2）。同时对所有入组患者的客观指标记录结果显示，40 例患者无 1 例出现嗜睡、过敏性皮疹、肝肾功能损害及锥体外系反应等严重副作用，所有 40 例患者用药 1 周后肝肾功能均无明显变化。3 个月后随访所有患者（实验组及对照组），无死亡及严重不良事件发生。

2.3 两组患者 BI 指数变化比较

两组患者用药前及用药 12 周后分别进行 ADL 的评估，实验组的 BI（即生活质量评分）与对照组比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$；表 3）。

3 讨 论

丁苯酞又称芹菜甲素，是从芹菜籽中提纯经人工合成的消旋体，可通过多种途径有效地保护缺血后的脑组织，2002 年由中国食品药品监督管理局批准用于临床治疗缺血性脑梗死。丁苯酞的药理作用机制复杂，经过多年广泛深入的研究，已取得令人瞩目的进展。诸多研究表明，改善脑内微循环、抑制血小板聚集、保护线粒体、调节能量代谢、减轻氧化应激损伤、减少细胞凋亡等是丁苯酞脑保护作用的重要机制。目前该药物的动物实验及临床实验已证实了其对急性缺血性脑卒中的治疗作用[9,10]，也有研究表明丁苯酞在脑外伤、认知功能障碍、中毒性脑病以及糖尿病周围神经病变等多种疾病的治疗中有明显疗效[11-14]。此外，临床用药过程中也发现该药对 MSA 的肌张力障碍及小脑症状有明显的改善作用。因此，为进一步探讨丁苯酞对 MSA 的疗效及安全

表 1 两组患者一般情况

Table 1 The general characteristics of two groups of MSA patients ($n=20$)

Item	Control group	Experimental group	t/χ^2	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	62.35 ± 7.73	63.10 ± 6.73	−0.33	0.75
Gender(M/F)	12/8	14/6	0.44	0.51
Duration(month, $\bar{x}\pm s$)	26.05 ± 3.82	26.70 ± 4.45	−0.50	0.62
Classification (P/C)	14/6	12/8	0.44	0.51
EAS-EMG[n(%)]	11(55)	12(60)	0.10	0.75
Brain MRI[n(%)]	20(100)	20(100)	0.00	1.00
Family history[n(%)]	9(45)	11(55)	0.40	0.53
Hypertension[n(%)]	12(60)	9(45)	0.90	0.26
CHD[n(%)]	2(10)	2(10)	0.00	1.00
Diabetes[n(%)]	3(15)	4(20)	0.17	0.68
Smoking history[n(%)]	14(70)	19(95)	0.40	0.53
Drinking history[n(%)]	12(60)	10(50)	0.40	0.53

EAS-EMG: external anal sphincter electromyography; CHD: coronary heart disease

表 2 治疗前后两组患者 UMSARS 评分比较

Table 2 Comparison of UMSARS score before and after treatment between two groups ($n=20, \bar{x}\pm s$)

Group	Before treatment	2 weeks after treatment	12 weeks after treatment
Experimental	33.05 ± 1.47	29.9 ± 1.71 *	30.5 ± 1.57 *
Control	32.70 ± 1.66	31.5 ± 1.92	31.8 ± 1.79

UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale. Compared with control group, * $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前及治疗 12 周后 Barthel 指数比较

Table 3 Comparison of Barthel index before treatment and 12 weeks after treatment between two groups ($n=20, \bar{x}\pm s$)

Group	Before treatment	12 weeks after treatment
Experimental	53.75 ± 7.93	73.50 ± 7.27
Control	54.75 ± 7.16	69.75 ± 8.05
P value	0.68	0.13

性,本研究通过单盲随机对照试验对40 例MSA 患者给予 2 周标准剂量的丁苯酞氯化钠注射液及 10 周的口服药物序贯治疗,发现该药物对 MSA 患者的临床症状有明显改善作用,2 周后患者的肌张力、步态和肌力评分有改善,12 周后随访实验组的 UMSARS 评分仍显著低于对照组,证明丁苯酞能改善 MSA 患者的部分临床症状,并且序贯口服给药疗效持续。虽然 12 周后随访未发现两组在 BI 分值差异有统计学意义,但考虑与样本量不足、用药时间短有一定关系,且 ADL 的评定较粗糙,是否采用更精确的测评工具能发现药物治疗的远期疗效,需今后进一步的实验证实。

MSA 是一组病因不明,累及锥体系、锥体外系、小脑和自主神经系统的神经系统变性疾病,其基本病理改变为神经元缺失和胶质细胞的增生,包括神经元数量减少和体积变小、神经元空泡变性、神经胶质增生、出现异常包涵体等,其病变范围广泛,可累及下橄榄核、脑桥核、小脑、黑质、蓝斑、苍白球、胸髓中间外侧核及皮层椎体神经元等。MSA 特异性的标志为少突胶质细胞包涵体的形成及广泛神经元变性[15]。本病目前尚无特效治疗,仅以左旋多巴等药物对症治疗为主,临床疗效有限。国外有研究发现金刚烷胺[16]对改善小脑共济失调等症状有一定的疗效,但该药副作用大,临床使用范围受限。基于既往的研究资料,MSA 作为一种神经系统变性疾病,神经元的变性凋亡为其共同的病理表现,可能与基因突变、兴奋性氨基酸毒性、氧化应激、线粒体功能障碍、Ca^{2+}超载等多种因素有关。其中,线粒体的结构和功能,在维持神经元正常能量代谢中起着重要作用,线粒体氧化呼吸链完整性破坏,将直接导致细胞能量供应不足,导致神经细胞发生氧化损伤而变性或凋亡。因此改善能量代谢有助于缓解临床症状[17]。丁苯酞可改善线粒体功能,提高神经细胞线粒体呼吸链相关酶的活性,维持线粒体膜电位及流动性[18],促进脑血管内皮一氧化氮和前列环素的合成,抑制花生四烯酸及其代谢产物的生成,防止钙超载,抑制兴奋性氨基酸受体门控通道开放,抑制自由基的形成,提高抗氧化酶活性,改善受损脑组织微循环, 对抗迟发性损伤中的炎性反应[19,20],扩张微血管可以改善神经细胞糖氧供应,从而间接提高线粒体功能,防止神经元变性,改善神经元的功能。这些机制可能是该药物对 MSA 患者临床症状改善的原因。

此外,已经有研究证实丁苯酞对轻度认知功能障碍[12]及血管性帕金森综合征[21]有明确疗效。MSA 最常见的临床表现即为帕金森样症状。同时该病病理表现为胶质细胞增生,胶质细胞中的α - 突触蛋白的聚集也证实了 MSA 和痴呆、部分帕金森病等变性疾病之间的相关性。研究者虽然对该药物对认知功能改善的机制进行了推测,但目前这些仅停留在推测阶段,无有力的证据支持。本研究也仅为一个短期的临床对照观察研究,今后还需进行大样本的中远期研究,进一步评估丁苯酞对 MSA 的治疗效果。

【参考文献】

[1] Sturm E, Fellner L, Krismer F, *et al*. Neuroprotection by epigenetic modulation in a transgenic model of multiple system atrophy[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(4): 871 - 879.

[2] Cui LY, Liu XQ, Zhu YC, *et al*. Effects of dl-3-butylphthalide on treatment of acute ischemic stroke with moderate symptoms, a multicenter randomized double-blind placebo control trial[J]. Chin J Neurol, 2005, 38(4): 251 - 254. [崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. dl-3 - 正丁基苯酞治疗中度急性缺血性卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(4): 251 - 254.]

[3] The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators[J]. J Clin Epidemiol, 1988, 41(2): 105 - 114.

[4] Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, *et al*. Progression of leukoaraiosis and cognition[J]. Stroke, 2007, 38(9): 2619 - 2625.

[5] Wei N, Shen DC, Zhang YM, *et al*. Research on the risk factors for white matter lesion in ischemic stroke[J]. Chin J Stroke, 2011, 6(12): 960 - 966. [魏 娜, 沈东超, 张玉梅, 等. 缺血性卒中合并脑白质病变的危险因素研究[J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(12): 960 - 966.]

[6] Matsushima M, Yabe I, Oba K, *et al*. Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy[J]. Cerebellum, 2016, 15(2): 190 - 200.

[7] Wu JL, An ZP, Wang SM, *et al*. Study on reliability and validity of ADL scale in patients with stroke[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2009, 9(5): 464 - 468. [巫嘉陵, 安中平, 王世民, 等. 脑卒中患者日常生活活动能力量表的信度与效度研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(5): 464 - 468.]

[8] Wang DR, Liu M, Wu B, *et al*. Dl-3-butylphthalide for acute ischemic stroke: a systemic review[J]. J Evidence-based Med, 2006, 10(2): 189 - 195. [王德任, 刘 鸣, 吴 波, 等. 丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 189 - 195.]

[9] Cui LY, Li SW, Lyu CZ, *et al*. The multicentric randomized study of dl-3-butylphthalide in the treatment of acute moderate ischemic stroke[J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2005, 2(3): 112 - 115.

[崔丽英, 李舜伟, 吕传真, 等. 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2(3): 112-115.]

[10] Xiang J, Pan J, Chen F, *et al*. L-3-n-butylphthalide improves cognitive impairment of APP/PS1 mice by BDNF/TrkB/PI3K/AKT pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(7): 1706-1713.

[11] Chen YY. Clinical study on the effect of dl-3-butylphthalide on post-traumatic brain syndrome[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2009, 26(5): 485-489. [陈祎阳. 丁基苯酞治疗脑外伤后综合征的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(5): 485-489.]

[12] Liu S, Wang CF, Guo Y, *et al*. Effect of dl-3-butylphthalide capsule on patients with mild cognitive impairment and its mechanism[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2009, 12(13): 6-9. [刘 森, 王长福, 郭 亚, 等. 丁苯酞对轻度认知功能损害患者的治疗作用及机制[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(13): 6-9.]

[13] Chen SL, Wei QX, Wang ZH, *et al*. Effect of dl-3-butylphthalide on delayed encephalopathy induced by acute anthracaemia: report of 59 cases[J]. China Pharm, 2009, 18(13): 70. [陈士利, 卫青祥, 王志海, 等. 丁苯酞治疗急性一氧化碳中毒迟发型脑病59例[J]. 中国药业, 2009, 18(13): 70.]

[14] Zhao YW, Chen JJ, Jiang QQ, *et al*. Clinical study on efficacy of butylphthalide on diabetic peripheral neuropathy[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2009, 16(5): 374-376. [赵玉武, 陈静炯, 蒋青青, 等. 丁基苯酞治疗糖尿病周围神经病的疗效观察[J]. 中国神经免疫和神经病学杂志, 2009, 16(5): 374-376.]

[15] Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(6): 555-572.

[16] Rajrut AH, Uitti RJ, Fenton ME, *et al*. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy[J]. Parkinsonism Relat Disord, 1997, 3(4): 211-214.

[17] Wenning GK, Geser F, Krismer F, *et al*. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(3): 264-274.

[18] Xiong J, Feng YP. The protective effect of butylphthalide against mitochondrial injury during cerebral ischemia[J]. Acta Pharm Sin, 2000, 35(6): 408-412. [熊 杰, 冯亦璞. 丁基苯酞对局灶性脑缺血过程中线粒体损伤的保护作用[J]. 药学学报, 2000, 35(6): 408-412.]

[19] Chong ZZ, Feng YP. Effects of NBP on the release of glutamate and 5-HT from cultured neurons subjected to hypoglycemia/hypoxia[J]. Chin Pharm J, 1999, 34(9): 589-591. [种兆忠, 冯亦璞. 丁基苯酞对大鼠皮层神经元损伤后谷氨酸和5-羟色胺释放的影响[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(9): 589-591.]

[20] Xu J, Wang Y, Li N, *et al*. L-3-n-butylphthalide improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(7): 2424-2429.

[21] Zhu JG, Wei Y, Yuan DC, *et al*. Clinical observation on the efficacy of butylphthalide on vascular parkinsonism[J]. J Hebei Med Univ, 2010, 31(8): 962-963. [朱建国, 魏 琰, 袁栋才, 等. 丁苯酞治疗血管性帕金森综合征的临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(8): 962-963.]

(编辑: 周宇红)