

艾地苯醌对帕金森病认知障碍患者的疗效

任延红,李秀华,朱晓冉,方雨晴,赵张宁,毛飞,王雅琳,张艳青,刘天溟,徐新荣

(山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)神经内科,山东 济南 250014)

摘要:目的 观察艾地苯醌对帕金森病认知障碍患者的治疗效果,并探讨其作用机制。方法 纳入2017年1月至2024年1月在神经内科住院治疗的帕金森病认知障碍患者216例,随机分为常规治疗组($n=82$)和艾地苯醌治疗组($n=134$),分别监测两组在药物治疗前及连续药物治疗12个月后的蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)及其单领域认知评分,简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分、统一帕金森评分量表Ⅲ(Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ, UPDRS-Ⅲ)评分、胆碱能通路高信号量表(Cholinergic Pathways Hyperintensities Score, CHIPS)评分,白介素-6(interleukin-6, IL-6)、外周血超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肝功能和肾功能指标变化情况。结果 治疗前两组患者一般资料及Hoehn-Yahr(H-Y)分期差异无统计学意义($P>0.05$),各项量表评分、血液学指标差异无统计学意义($P>0.05$)。经过12个月药物治疗后,艾地苯醌治疗组MoCA评分及其单领域视空间执行能力、语言的评分增幅高于常规治疗组($P<0.05$),UPDRS-Ⅲ评分下降幅度更加明显($P<0.05$);艾地苯醌治疗组IL-6水平降低,常规治疗组IL-6水平升高,两组差异有统计学意义($P<0.05$);艾地苯醌治疗组SOD水平增高,常规治疗组SOD水平降低,两组差异有统计学意义($P<0.05$);两组肝功能、肾功能相关指标差异无统计学意义($P>0.05$);调整了治疗前CHIPS评分、病程、年龄协变量后,治疗后艾地苯醌治疗组的CHIPS评分比常规治疗组低2.19分($F=229.16, P<0.01, R^2=0.91$,调整后 $R^2=0.90$)。结论 艾地苯醌能够明显减轻帕金森病患者的认知障碍,改善运动症状,延缓白质高信号对胆碱能通路的损害,增加外周血SOD水平及降低IL-6水平。

关键词:帕金森病;认知障碍;艾地苯醌;运动症状;胆碱能通路高信号量表

中图分类号:R741

文献标志码:A

Therapeutic efficacy of idebenone on cognitive impairment in patients with Parkinson's disease

REN Yanhong, LI Xiuhua, ZHU Xiaoran, FANG Yuqing, ZHAO Zhangning, MAO Fei, WANG Yalin, ZHANG Yanqing, LIU Tianhao, XU Xinrong

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of idebenone in patients with Parkinson's disease-related cognitive impairment and to explore its mechanisms of action. **Methods** A total of 216 patients with Parkinson's disease-related cognitive impairment who were hospitalized in the The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University from January 2017 to January 2024 were included. The patients were randomly divided into the conventional treatment group ($n=82$) and the idebenone treatment group ($n=134$). The changes of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subdomain cognitive scores, the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ (UPDRS-Ⅲ), the Cholinergic Pathways Hyperintensities Score (CHIPS), interleukin-6 (IL-6), peripheral blood superoxide dismutase (SOD), liver function, and kidney function were monitored

for both groups before drug treatment and after 12 months of continuous drug treatment. **Results** There were no statistically significant differences in general data, Hoehn-Yahr (H-Y) staging, various scale scores and hematological indicators before treatment ($P>0.05$). After 12 months of drug treatment, the increase in MoCA scores and their single-domain visuospatial executive ability and language was higher in the idebenone treatment group than in the conventional treatment group ($P<0.05$), and the decrease in UPDRS-III scores was even more pronounced ($P<0.05$). The IL-6 levels in the idebenone treatment group decreased, while those in the conventional treatment group increased, with a statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). The SOD levels in the idebenone treatment group increased, while those in the conventional treatment group decreased, with a statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in liver and kidney function-related indicators between the two groups ($P>0.05$). After adjusting for pre-treatment CHIPS scores, disease duration, and age covariates, the CHIPS score in the idebenone treatment group was 2.19 points lower than that in the conventional treatment group ($F=229.16$, $P<0.01$, $R^2=0.91$, adjusted $R^2=0.90$). **Conclusion** Idebenone can significantly alleviate cognitive impairment, improve motor symptoms, delay the damage of white matter hyperintensities to the cholinergic pathways, increase peripheral blood SOD levels, and reduce IL-6 levels in patients with Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; Cognitive impairment; Idebenone; Motor symptoms; Cholinergic Pathways Hyperintensities Score

帕金森病是一种神经退行性疾病,最常见的非运动症状是认知障碍^[1],临床表现为记忆力、注意力、视空间功能和执行功能减弱,尤其是执行功能的减弱成为加快整体病情恶化的主要因素^[2]。目前,帕金森病认知障碍的具体机制尚未完全明确,但有研究表明,线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎性及 α -突触核蛋白沉积与帕金森病认知障碍密切相关^[3]。目前有部分药物(包括卡巴拉汀、盐酸多奈哌齐、托莫西汀等)可能对帕金森病认知障碍患者产生有益作用^[4],但不能阻止疾病进展,并且药物治疗效果不明显、不良反应较多,需要新颖、有效且安全的治疗策略。艾地苯醌是辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 的合成结构类似物,最早由日本研发并获得许可用于治疗阿尔兹海默症^[5],其可以有效地将电子从复合物 II 传递到复合物 III,从而增加腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生,也可以充当抗氧化剂和自由基清除剂,防止细胞膜和线粒体受到氧化损伤^[6]。艾地苯醌还拥有更短的亲脂性侧链,其末端含有的羟基增加了极性,因此艾地苯醌溶解度显著增加,可以更容易地通过生物膜和血-脑脊液屏障。在临床研究中,艾地苯醌广泛应用于治疗神经退行性疾病和线粒体疾病。研究发现,艾地苯醌可以显著改善帕金森病模型小鼠的空间和识别记忆能力,其作用机制是降低促炎因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 、IL-12、NO 的产生^[7]。此外,艾地苯醌通过抑制 AKT-mTOR 通路激活而增强 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 的自噬降解,降低了 α -Syn 的表达水平^[8],为其临床治疗帕金森病认知障碍提供了新证据。本研究旨

在评估艾地苯醌对帕金森病认知障碍患者的疗效,探讨其可能的神经保护机制,为帕金森病认知障碍患者临床治疗提供新策略。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为前瞻性随机对照研究,自 2017 年 1 月开始,将在山东第一医科大学第一附属医院神经内科住院治疗的帕金森病认知障碍患者随机分为常规治疗组和艾地苯醌治疗组,患者出院时嘱其连续药物治疗 12 个月后回院复查。纳入标准:①根据《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》并且经临床医师诊断为帕金森病;②蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) < 26 分即通过临床评估确定帕金森病患者伴有认知障碍;③初次就诊病历资料完整;④Hoehn-Yahr (H-Y) 分期为 1~3 期。排除标准:①合并影响认知功能测定的帕金森病并发症(严重精神疾病、日间过度嗜睡等);②合并其他因素所致的认知障碍(阿尔兹海默症、路易体痴呆、血管性认知障碍等);③伴有重度心肝肾等其他系统疾病;④各种原因导致首诊及 12 个月随访未完成量表评分、颅脑磁共振成像检查 (magnetic resonance imaging, MRI)、外周血采集中任意一项及以上;⑤相关药物过敏史;⑥妊娠期妇女或孕妇;⑦长期服用对肝功能、肾功能存在影响的药物(抗癫痫、他汀类等药物)。截至 2024 年 1 月,连续药物治疗 12 个月后遵医嘱入院复查患者共 216 例纳入研究。其中艾地苯醌治疗组 134 例,男 90 例,女

44例,平均(71.3±8.63)岁,平均病程3(1,4)年;常规治疗组82例,男46例,女36例,平均(70.88±9.59)岁,平均病程3(1,5)年。艾地苯醌治疗组和常规治疗组间年龄和病程差异无统计学意义。本研究已获得山东第一医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(2017伦审字S071号),所有研究受试者或其监护人同意该研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集资料包括两组患者的一般信息(年龄、病程、性别、教育水平、是否口服抗抑郁药物及抗焦虑药物)及H-Y分期,监测两组患者药物治疗前及连续药物治疗12个月后的MoCA、简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、胆碱能通路高信号量表(Cholinergic Pathways Hyperintensities Score, CHIPS)、统一帕金森评分量表Ⅲ(Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ, UPDRS-Ⅲ),并监测药物治疗前及连续药物治疗12个月后的IL-6、外周血超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肝功能、肾功能指标变化情况。

1.2.2 治疗方法

常规治疗组口服多巴丝肼片(国药准字H10930198,上海罗氏制药有限公司,0.25 g/片),最小剂量0.125 g/次,3次/d,最大剂量≤0.75 g/d;吡贝地尔缓释片(国药准字H20090221,法国施维雅药厂,50 mg/片),最小剂量50 mg/次,1次/d,最大剂量≤50 mg/次,3次/d;治疗周期为12个月。艾地苯醌治疗组在常规治疗基础上加用艾地苯醌(国药准字H10970137,30 mg/片,齐鲁制药有限公司),30 mg/次,3次/d,治疗周期为12个月。

1.2.3 评价方法

1.2.3.1 量表指标

整体认知状态疗效指标:MoCA及MMSE量表总分均为30分,MoCA评分<26分、MMSE评分<27分为认知障碍,其中教育时长≤12年时,MoCA总分加1分,评分越低表示认知能力越差。单个认知领域疗效指标:MoCA单领域认知评价包括视空间执行能力、命名、注意力、记忆力、语言、定向能力,评分越低表示认知能力越差。UPDRS-Ⅲ评估患者运动症状,评分越高表示运动症状越重。以上量表评分均由2名神经内科医师分别进行评估,并取其结果平均值。

1.2.3.2 血液学指标

观察艾地苯醌对IL-6、SOD、肝功能、肾功能的影响,其中IL-6参与调节炎症反应,在机体感染、创伤、应激条件下被广泛表达,其在血清中的

水平变化可以反映体内炎症状态;SOD是体内重要的抗氧化酶,主要负责清除过多的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),从而保护细胞免受氧化损伤,高水平的氧化应激可能导致SOD活性下降,从而反映出机体的抗氧化能力受损,因此其在血清中的浓度可以作为评估患者体内氧化应激状态的间接指标。肝功能、肾功能用以评估药物的安全性。

1.2.3.3 影像学指标

采用CHIPS评分,评分越高,代表认知功能越差。单侧大脑半球最大分数为50,双侧最大分数为100。白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)破坏胆碱能通路导致大脑皮层区域内的病理变化,与帕金森病认知障碍相关。Bocti等^[9]提出的CHIPS评分是一种新的视觉评级量表,用于量化WMH对胆碱能通路的干扰程度。评分标准:基于颅脑MRI和胆碱能通路免疫组化标记,在MRI轴位图像中的4个层面(包括外囊下部、外囊上部、放射冠和半卵圆中心)进行标记,每1个层面进一步划分为内侧通路和外侧通路,前者主要包括扣带回白质,后者主要包括外囊及半卵圆中心。在上述4个层面和2个通路的基础上,将脑部划分为10个区域进行评分,以详细评估胆碱能通路的损伤情况。依据白质病变范围,可以将其分为3级:0分为正常;1分为轻度(<50%的区域受累);2分为中重度(≥50%的区域受累);根据不同层面内胆碱能纤维的密度情况,给予不同的权重:①外囊下部层面权重为4;②外囊上部层面包括两个部分,扣带回及其前部权重为4,后部权重为3;③放射冠层面分为前部和后部,权重均为2,扣带回在该层面的权重为1;④半卵圆中心层面权重为1。相较其他影像学量表,该量表与帕金森病认知障碍表现出更强的相关性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0进行数据分析。计数资料以百分比(%)表示,并通过 χ^2 检验进行差异分析,等级资料通过秩和检验进行差异分析。两组间疗效比较,当两组治疗前后差值均服从正态分布时,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验比较;两组各自治疗效果的比较,差值服从正态分布时采用配对设计 t 检验比较,不服从正态分布用配对设计非参数检验。调整治疗前CHIPS评分、病程和年龄后,采用多重线性回归比较两组间治疗后CHIPS评分。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

治疗前两组性别、受教育水平、抗抑郁药物及抗焦虑药物使用以及 H-Y 分期差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 两组临床资料及 H-Y 分期比较/ n (%)

Table 1 General characteristics and H-Y staging between the two groups/ n (%)

项目	常规治疗组 ($n=82$)	艾地苯醌治疗组 ($n=134$)	P
男性	46(56.1)	90(67.2)	0.248
受教育水平			0.774
本科及以上	6(7.3)	8(6.0)	
大专	6(7.3)	4(3.0)	
中专	6(7.3)	10(7.5)	
高中	18(22.0)	46(34.3)	
初中	32(39.0)	46(34.3)	
小学	14(17.1)	20(14.9)	
抗抑郁药物	13(15.9)	25(18.7)	0.410
抗焦虑药物	10(12.2)	21(15.7)	0.646
H-Y 分期			0.766
1	8(9.8)	10(7.5)	
1.5	12(14.6)	28(20.9)	
2	34(41.5)	62(46.3)	
2.5	22(26.8)	26(19.4)	
3	6(7.3)	8(6.0)	

表 2 两组 MoCA、MMSE 和 UPDRS-III 评分比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

Table 2 Comparison of MoCA, MMSE and UPDRS-III scores between the two groups / $M(P_{25}, P_{75})$

指标	常规治疗组 ($n=82$)			艾地苯醌治疗组 ($n=134$)			P 常规治疗组	P 艾地苯醌治疗组	P 两组间
	治疗前	治疗后	指标变化量	治疗前	治疗后	指标变化量	治疗前后	治疗前后	疗效差异
MoCA	20(18,22)	22(20,24)	2(1,3)	20(18,22)	23(20,25)	3(2,5)	<0.001	<0.001	0.014
MMSE	23(22,25)	25(24,27)	2(1,4)	23(21,25)	26(24,28)	3(2,4)	<0.001	<0.001	0.189
UPDRS-III	23(20,25)	21(20,23)	-3(-4,0)	26(23,29)	21(18,26)	-5(-7,1)	0.037	<0.001	0.004

2.3 单领域认知疗效指标评分比较

治疗前,两组 6 项认知单领域评分差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗后两组视空间执行能力、记忆力、定向力评分较前均有所改善 ($P<$

2.2 运动症状和综合认知疗效指标评分比较

两组治疗前各项量表评分差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗后 MoCA、MMSE 评分较前均升高 ($P<0.001$),UPDRS-III 评分均较前降低 ($P<0.05$),且艾地苯醌治疗组 MoCA 评分增幅明显高于常规治疗组,UPDRS-III 评分下降幅度更加明显,两组间疗效差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

0.05),艾地苯醌治疗组视空间执行能力、语言的改善优于常规治疗组,两组间疗效差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组 MoCA 单领域认知评分比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

Table 3 Comparison of MoCA subdomain cognitive scores between the two groups / $M(P_{25}, P_{75})$

指标	常规治疗组 ($n=82$)			艾地苯醌治疗组 ($n=134$)			P 常规治疗组	P 艾地苯醌治疗组	P 两组间
	治疗前	治疗后	指标变化量	治疗前	治疗后	指标变化量	治疗前后	治疗前后	疗效差异
视空间执行能力	3(2,3)	4(3,4)	1(0,1)	2(1,3)	4(2,4)	1(0,2)	<0.001	<0.001	0.041
命名	3(3,3)	3(3,3)	0(0,0)	3(3,3)	3(3,3)	0(0,0)	0.157	0.045	0.712
注意力	4(3,5)	4(4,5)	0(0,0.5)	4(3,5)	5(4,6)	1(0,1)	0.066	<0.001	0.990
记忆力	2(1,2)	2(1,3)	0(0,1)	1(1,2)	2(1,3)	0(0,1)	0.001	<0.001	0.178
语言	1(1,2)	2(1,2)	0(0,0)	2(1,2)	2(2,3)	0(0,1)	0.051	0.002	0.044
定向力	6(4,6)	6(5,6)	0(0,1)	6(5,6)	6(6,6)	0(0,1)	<0.001	0.001	0.373

2.4 血液学指标比较

治疗前,两组血液学各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后艾地苯醌治疗组 IL-6 水平降低($P=0.001$),常规治疗组 IL-6 水平升高($P=0.043$),两组间疗效差异有统计学意义($P<0.001$);艾地苯

醌治疗组 SOD 水平升高($P=0.001$),常规治疗组 SOD 水平降低($P=0.012$),两组间疗效差异有统计学意义($P<0.001$);肝功能、肾功能相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组 IL-6、SOD、肝功能、肾功能比较/ $M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x}\pm s$

Table 4 Comparison of IL-6, SOD, liver function and renal function between the two groups / $M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x}\pm s$

指标	常规治疗组($n=82$)			艾地苯醌治疗组($n=134$)			$P_{\text{常规治疗组}}$ 治疗前后	$P_{\text{艾地苯醌治疗组}}$ 治疗前后	$P_{\text{两组间}}$ 疗效差异
	治疗前	治疗后	指标变化量	治疗前	治疗后	指标变化量			
IL-6	3.45 (1.65,6.41)	4.13 (1.86,7.56)	0.28 (-0.20,1.33)	4.57 (2.63,6.61)	3.31 (2.30,5.79)	-0.68 (-1.70,0)	0.043	0.001	<0.001
SOD	158.97±21.22	147.60±27.91	-6.00 (-20.50,1.00)	151.67±16.31	155.06±19.80	7.00 (-2.00,13.00)	0.012	0.001	<0.001
ALT	12.95 (10.92,17.52)	11.85 (9.80,15.75)	0.50 (-4.47,2.28)	12.60 (9.05,15.57)	9.80 (8.70,14.00)	-0.20 (-3.40,2.20)	0.973	0.423	0.785
AST	17.70 (14.20,20.38)	16.70 (13.53,20.27)	-0.91±5.63	16.20 (14.40,19.67)	17.00 (14.80,20.60)	-0.16±4.98	0.350	0.820	0.533
总胆汁酸	3.20 (1.95,6.62)	3.45 (2.35,5.05)	0.10 (-2.48,1.77)	3.25 (1.95,5.22)	2.70 (2.00,5.30)	0.20 (-1.30,1.40)	0.929	0.866	0.886
直接胆红素	4.05 (3.18,5.03)	3.75 (3.02,4.95)	-0.40 (-1.15,0.92)	4.10 (3.00,5.50)	4.30 (3.20,5.80)	0.40 (-0.50,1.50)	0.520	0.092	0.122
间接胆红素	5.95 (4.57,7.78)	5.35 (4.40,7.75)	-0.15 (-2.30,2.20)	6.85 (4.70,8.90)	6.50 (4.30,8.80)	0.30 (-1.60,2.70)	0.707	0.629	0.535
白蛋白	41.91±4.21	41.20±4.70	-0.30 (-2.40,2.18)	41.81±3.21	41.66±7.51	1.00 (-2.50,3.60)	0.632	0.814	0.690
球蛋白	24.75 (22.70,26.38)	24.20 (22.45,26.17)	0.03±3.60	23.75 (22.90,26.28)	23.90 (22.70,25.30)	-0.23±2.95	0.966	0.58	0.728
前白蛋白	246.60±59.33	251.69±73.74	9.45 (-26.78,36.82)	242.54±50.81	231.83±63.21	-0.50 (-40.60,28.6)	0.628	0.294	0.369
尿素	4.75 (4.25,6.82)	5.15 (4.30,6.42)	-0.20 (-1.12,0.88)	4.90 (4.20,6.20)	5.00 (4.30,6.10)	0.10 (-0.50,0.90)	0.207	0.217	0.553
肌酐	65.00 (53.75,71.25)	68.00 (56.00,74.75)	0.55 (-5.00,7.00)	64.15 (57.00,75.00)	69.00 (58.00,75.00)	1.00 (-4.00,7.00)	0.488	0.259	0.963
尿酸	258.94±93.71	281.71±101.29	19.00 (-32.50,74.88)	254.20±70.44	257.97±73.36	0 (-29.00,22.00)	0.158	0.785	0.308

2.5 影像学指标比较

治疗前两组 CHIPS 评分差异无统计学意义($P=0.373$),治疗后常规治疗组 CHIPS 评分增幅 3(0,5)高于艾地苯醌治疗组增幅 1(-2,3),差异有统计学意义($P=0.030$)。考虑 CHIPS 评分受到病程、年龄混杂因素影响,采用多重线性回归分析,将

治疗前 CHIPS 评分、病程、年龄作为协变量纳入模型进行调整。结果表明,调整上述协变量后,治疗后艾地苯醌治疗组的 CHIPS 评分比常规治疗组低 2.19 分,表明艾地苯醌延缓了 WMH 对胆碱能通路的损害。见表 5。

表 5 两组 CHIPS 评分比较

Table 5 Comparison of CHIPS scores in the two groups

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	95%CI
组别	0.62	3.45		0.18	0.858	-6.23~7.46
治疗前 CHIPS 评分	-2.19	0.89	-0.08	-2.45	0.016	-3.97~-0.42
病程	0.97	0.03	0.95	30.05	<0.001	0.91~1.03
年龄	-0.24	0.14	-0.05	-1.72	0.089	-0.51~0.04
	0.04	0.05	0.03	0.86	0.394	-0.05~0.13

$F:229.16, P<0.01, R^2:0.91$,调整后 $R^2:0.90$ 。

3 讨论

针对帕金森病相关认知障碍潜在的神经病理改变和类型,既往研究提出多种理论,包括 α -Syn及 β 淀粉样蛋白沉积、神经原纤维缠结、微血管损伤等^[10],其中新皮质 α -Syn病理被认为与帕金森病认知障碍的关联性最强^[11]。此外,线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症被认为是导致帕金森病认知能力下降的主要原因^[3,12]。艾地苯醌在线粒体电子呼吸链中充当电子载体,即使在线粒体电子呼吸链复合物I功能失调的条件下,艾地苯醌仍可以将电子直接转移到复合物III上,能在一定程度上抵消线粒体功能障碍^[13],已用于治疗多种与线粒体呼吸链功能障碍相关的疾病,如Leber遗传性视神经病变、弗里德共济失调以及亨廷顿舞蹈症和阿尔兹海默症^[14]。作为辅酶Q10类似物,艾地苯醌具有强大的抗氧化能力,可以抑制过多的ROS的产生,保护脂质免受氧化损伤。Cardoso等^[15]研究表明,艾地苯醌抗氧化能力较维生素E及还原型谷胱甘肽更有效。近期研究发现,艾地苯醌可以阻止神经胶质细胞增生和减少炎症反应^[7,16],对 α -Syn的沉积也有一定清理作用^[8,17]。上述研究结果均表明,艾地苯醌或可改善帕金森病认知障碍。

研究显示,在控制帕金森病的运动症状和改善认知障碍等方面,联合使用艾地苯醌具有显著疗效^[18-19],然而,由于样本量相对较少,研究结果的普遍性和可靠性仍需进一步验证。另外,艾地苯醌对帕金森病认知障碍单领域表现(视空间执行能力、命名、注意力、记忆力、语言、定向能力评分)的相关临床研究较少。本研究显示,在经过12个月的持续药物治疗后,常规治疗组和艾地苯醌治疗组患者的MMSE、MoCA评分均较治疗前升高,且艾地苯醌治疗组MoCA评分增幅显著高于常规治疗组,尤其在MoCA单领域认知评分比较中,艾地苯醌治疗组视空间执行能力、语言的改善优于常规治疗组,提示艾地苯醌能在多领域方面缓解帕金森病患者的认知障碍。在另一项临床研究中,通过连线测验、听觉词语学习测验、日常生活力量表发现,艾地苯醌可以改善多项单领域认知,从而提高帕金森病轻度认知障碍患者整体认知能力,与本研究结果相符^[20]。中脑腹侧被盖区到前额叶皮层区域内多巴胺能神经元的缺失可能会导致与执行力和注意力有关的认知障碍^[21],而多巴胺能神经元的缺失又与线粒体复合

物I活性降低存在显著相关性^[22]。PTEN诱导假定激酶1(PTEN-induced putative kinase1, PINK1)/Parkin信号通路与线粒体自噬密切相关,可以选择性地清除多余或受损的线粒体,在自噬过程中发挥重要作用。但在PINK1/Parkin变性的条件下,受损的线粒体不能被有效清除,并且引发的炎症反应和氧化应激导致多巴胺神经元缺失^[23],是帕金森病认知障碍的高危因素。闫俊强等^[24]发现,在MPTP诱导的帕金森病小鼠中,艾地苯醌可以上调线粒体自噬相关外膜蛋白以及激活PINK1/Parkin线粒体自噬通路,减轻小鼠大脑中多巴胺能神经元的损伤,改善运动障碍、记忆和学习能力。因此,艾地苯醌改善帕金森病患者的认知障碍的机制可能与提高线粒体内ATP的合成和细胞能量代谢、增强线粒体自噬功能、减少多巴胺细胞元的凋亡和坏死相关。

多项研究发现WMH与认知能力下降有关^[25-26],并被广泛用于评估帕金森病认知功能障碍^[25]。研究发现,WMH造成的胆碱能通路损害对认知功能具有独立影响^[26],而CHIPS是一种专门用以评估认知障碍患者WMH对胆碱能通路影响的量表^[9],与WMH相比,帕金森病患者的CHIPS评分与整体认知状态以及认知单领域表现的相关性更密切^[26]。本研究结果显示,治疗后常规治疗组CHIPS评分较治疗前增高,可能与其影响因素有关,例如随着年龄、病程增加,WMH对胆碱能通路的损害呈加重趋势^[27],而艾地苯醌治疗组CHIPS评分较前无显著差异,表明其可能对WMH进行干预,从而延缓了胆碱能通路的损害。本研究进一步采用多重线性回归分析,将治疗前CHIPS评分、病程、年龄作为协变量纳入模型进行调整,结果表明治疗后艾地苯醌治疗组的CHIPS评分比常规治疗组低2.19分,提示艾地苯醌可以延缓WMH对胆碱能通路的损害。其介导机制较复杂,可能与抗氧化应激、线粒体保护、抗炎等机制相关。目前,有关艾地苯醌对CHIPS评分影响的临床研究仍然相对较少,现有的文献和数据不足以全面评估艾地苯醌在改善WMH对胆碱能通路损伤方面的效果,未来需要更大规模的研究样本对抗CHIPS评分的多种影响因素(高血压、卒中、年龄等),以进一步了解艾地苯醌的潜在益处和作用机制,这对帕金森病的临床药物应用具有重要意义。本研究发现,艾地苯醌治疗组UPDRS-III评分降低幅度高于常规治疗组,表明艾地苯醌在改善帕金森病认知障碍患者的运动症状方面也有一定成效,与张晓韬等^[28]的研究结果一致。临

床动物实验也证实,艾地苯醌可以改善帕金森病模型小鼠的运动症状^[24]。

线粒体功能缺陷可干扰多巴胺的正常释放和信号传递,亦可导致过多 ROS 的产生^[29],过高水平的 ROS 对几乎所有的大分子造成氧化损伤,造成有毒物质的积累和复合物 I 的结构改变,形成恶性循环^[29];与此同时,增多的 ROS 又可以诱发炎症反应,诱导小胶质细胞激活释放促炎因子(如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β)。另外,神经炎性及 ROS 的增加又促进了 α -Syn 的沉积^[29-30]。上述不同受损功能之间的复杂相互作用加速帕金森病认知障碍的发展。SOD 是体内重要的抗氧化酶,可以有效减少细胞内的 ROS 水平,从而保护细胞免受氧化损伤,其在血清中的水平间接反映患者体内的抗氧化能力和氧化应激状态。本研究显示,常规治疗组治疗后 SOD 水平降低,艾地苯醌治疗组治疗后 SOD 水平升高,与多项临床研究结果相符^[19,28,31]。此外,在动物实验中发现复合物 I 抑制剂鱼藤酮诱导的大鼠帕金森病模型中,艾地苯醌可以提高 SOD 的活性,增强细胞抗氧化系统并保护多巴胺神经元免受脂质过氧化的影响^[32]。上述多项研究提示艾地苯醌发挥抗氧化应激的机制可能是通过上调 SOD 的表达发挥作用的。尸检样本和神经影像学分析表明,小胶质细胞与帕金森病病理生理有关^[33]。活化小胶质细胞分为 M1 和 M2 两种表型,其作用不同,其中 M1 型可介导神经炎症,产生各种促炎因子;M2 型分泌抗炎因子,有助于细胞再生和神经保护。艾地苯醌可以促进小胶质细胞表型状态从 M1 向 M2 的转化,显著改善帕金森病小鼠的空间和识别记忆能力^[34]。本研究发现,治疗后常规治疗组患者体内 IL-6 水平较前增高,艾地苯醌治疗组的患者体内 IL-6 水平较前降低。艾地苯醌可能具有抗炎作用并减少炎症介质 IL-6 的产生,进而改善帕金森病患者的认知障碍,其机制可能与促进促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转化有关。帕金森病认知障碍的发生发展与 α -Syn 的聚集密不可分, α -Syn 的错误折叠或聚集容易诱导小胶质细胞获得 M1 促炎表型^[35],加重帕金森病认知障碍。在帕金森病 SH-SY5Y-A53T 小鼠模型中,艾地苯醌通过抑制 AKT-mTOR 通路激活从而增强 α -Syn 的自噬降解,降低 α -Syn 的表达水平^[8],这项研究为艾地苯醌治疗帕金森病认知障碍提供了重要的证据。后续研究还发现,艾地苯醌通过激活 AKT-mTOR 信号通路,调节由 ROS 引起的过度自噬,从而减轻铁死亡的发生^[36]。表明艾地苯

醌能够促进细胞自噬的过程,有助于维持细胞的正常功能。本研究结果表明,艾地苯醌治疗组与常规治疗组治疗后的肝功能、肾功能指标变化无显著差异,且对所有受试者的随访中没有观察到药物毒性,所有不良反应均轻微,表明帕金森病认知障碍患者对艾地苯醌耐受性良好。

综上所述,艾地苯醌可以降低帕金森病认知障碍患者血清中 IL-6 水平,增高 SOD 水平,并且延缓 WHM 对胆碱能通路的损害,改善帕金森病患者的认知障碍及运动症状,为帕金森病认知障碍患者提供新的治疗选择。

参考文献:

- [1] Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 47.
- [2] Bäckström D, Granåsen G, Domellöf ME, et al. Early predictors of mortality in Parkinsonism and Parkinson disease: a population-based study [J]. *Neurology*, 2018, 91(22): e2045-e2056.
- [3] Han JJ, Fan YH, Wu PP, et al. Parkinson's disease dementia: synergistic effects of alpha-synuclein, tau, beta-amyloid, and iron [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 743754. doi:10.3389/fnagi.2021.743754.
- [4] Degirmenci Y, Angelopoulou E, Georgakopoulou VE, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: an updated overview focusing on emerging pharmaceutical treatment approaches [J]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1756.
- [5] Gueven N, Ravishankar P, Eri R, et al. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101812. doi:10.1016/j.redox.2020.101812.
- [6] Jaber S, Polster BM. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2015, 47(1/2): 111-118.
- [7] Yan JQ, Sun WJ, Shen MM, et al. Idebenone improves motor dysfunction, learning and memory by regulating mitophagy in MPTP-treated mice [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 28.
- [8] He PK, Gao YY, Lyu FJ, et al. Idebenone-activating autophagic degradation of α -synuclein via inhibition of AKT-mTOR pathway in a SH-SY5Y-A53T model of Parkinson's disease: a network pharmacological approach [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8548380. doi:10.1155/2021/8548380.
- [9] Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, et al. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities with-

- in cholinergic pathways in dementia[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2126-2131.
- [10] Garcia-Ptacek S, Kramberger MG. Parkinson disease and dementia[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2016, 29(5): 261-270.
- [11] Smith C, Malek N, Grosset K, et al. Neuropathology of dementia in patients with Parkinson's disease: a systematic review of autopsy studies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(11): 1234-1243.
- [12] Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4): 217-231.
- [13] Giorgio V, Petronilli V, Ghelli A, et al. The effects of idebenone on mitochondrial bioenergetics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817(2): 363-369.
- [14] Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(14): S683-S714.
- [15] Cardoso SM, Pereira C, Oliveira CR. The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(3): 703-710.
- [16] Lee HJ, Park JH, Hoe HS. Idebenone regulates $\alpha\beta$ and LPS-induced neurogliosis and cognitive function through inhibition of NLRP3 inflammasome/IL-1 β axis activation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 749336. doi:10.3389/fimmu.2022.749336.
- [17] 黄骥, 阳军, 欧阳娟, 等. 艾地苯醌联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2501-2504.
- HUANG Ji, YANG Jun, OUYANG Juan, et al. Clinical study on idebenone combined levodopa and benserazide hydrochloride in treatment of Parkinson's disease [J]. *Drug Evaluation Research*, 2020, 43(12): 2501-2504.
- [18] 夏秋怡, 徐茂青, 霍青. 艾地苯醌结合美多芭对帕金森患者的疗效、步态及精神状态的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(5): 627-630.
- XIA Qiuyi, XU Maoqing, HUO Qing, et al. The effects of idebenone combined with madopar on the efficacy, gait, and mental state of patients with parkinson's disease [J]. *Stroke and Nervous Diseases*, 2020, 27(5): 627-630.
- [19] 赵海龙, 王皓, 方雨晴, 等. 增服艾地苯醌对 34 例帕金森病抑郁患者的疗效观察[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(4): 38-44.
- ZHAO Hailong, WANG Hao, FANG Yuqing, et al. Efficacy of additional idebenone in the treatment of 34 patients with Parkinson's disease with depression[J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2022, 60(4): 38-44.
- [20] 马秀娟, 朱宁, 朱洪山, 等. 艾地苯醌治疗帕金森病轻度认知障碍的临床疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2020, 20(16): 138-139, 141.
- MA Xiujuan, ZHU Ning, ZHU Hongshan, et al. Clinical effect of idebenone on mild cognitive impairment of Parkinson's disease[J]. *World Latest Medicine Information(Continuous Electronic Journal)*, 2020, 20(16): 138-139, 141.
- [21] Carbon M, Ma YL, Barnes A, et al. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism[J]. *Neuroimage*, 2004, 21(4): 1497-1507.
- [22] Gatt AP, Duncan OF, Attems J, et al. Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(3): 352-359.
- [23] Lizama BN, Chu CT. Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson's disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 82: 100972. doi:10.1016/j.mam.2021.100972.
- [24] 闫俊强, 刘安然, 黄家瑞, 等. 艾地苯醌对帕金森病模型小鼠行为学及脑组织线粒体自噬水平的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(1): 15-21.
- YAN Junqiang, LIU Anran, HUANG Jiarui, et al. Effects of idebenone on behavior and mitochondrial autophagy of brain tissue in Parkinson disease model mice [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2021, 30(1): 15-21.
- [25] Liu H, Deng B, Xie F, et al. The influence of white matter hyperintensity on cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(9): 1917-1934.
- [26] Shin J, Choi S, Lee JE, et al. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(3): 315-321.
- [27] Qi XM, Tang HD, Luo Q, et al. White matter hyperintensities predict cognitive decline: a community-based study[J]. *Can J Neurol Sci*, 2019, 46(4): 383-388.
- [28] 张晓韬, 何天齐, 朱梅佳, 等. 艾地苯醌联合治疗帕金森病疗效的临床观察[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(4): 34-41.
- ZHANG Xiaotao, HE Tianqi, ZHU Meijia, et al. Clinical observation of the effects of idebenone on Parkinson's disease[J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2019, 57(4): 34-41.
- [29] Dionísio PA, Amaral JD, Rodrigues CMP. Oxidative

- stress and regulated cell death in Parkinson's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67: 101263. doi:10.1016/j.arr.2021.101263.
- [30] Pajares M, I Rojo A, Manda G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1687.
- [31] 刘震宇, 姚淑芳. 艾地苯醌联合多巴丝肼对帕金森患者血清 SOD、MDA、8-OHdG 水平的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(9): 1375-1377.
- LIU Zhenyu, YAO Shufang. Effects of idebenone combined with dobutamine on serum SOD, MDA and 8-OHdG levels in patients with Parkinson's disease[J]. *Modern Diagnosis and Treatment*, 2021, 32(9): 1375-1377.
- [32] Avcı B, Günaydın C, Güvenç T, et al. Idebenone ameliorates rotenone-induced Parkinson's disease in rats through decreasing lipid peroxidation[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(3): 513-522.
- [33] Tansey MG, Romero-Ramos M. Immune system responses in Parkinson's disease: early and dynamic[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(3): 364-383.
- [34] Yan AJ, Liu ZH, Song L, et al. Idebenone alleviates neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 529. doi:10.3389/fncel.2018.00529.
- [35] Fakhoury M. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for therapy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 508-518.
- [36] Li DM, Zhang G, Wang ZY, et al. Idebenone attenuates ferroptosis by inhibiting excessive autophagy via the ROS-AMPK-mTOR pathway to preserve cardiac function after myocardial infarction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 943: 175569. doi:10.1016/j.ejphar.2023.175569.

(编辑:相峰)

读者·作者·编者

医学期刊中常用的统计学符号

按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体书写。a. 样本的算术平均数用英文小写 x ; 中位数用 M 。b. 标准差用英文小写 s , 标准误用英文小写 s_x 。c. t 检验用英文小写 t 。d. F 检验用英文大写 F 。e. 卡方检验用希文小写 χ^2 。f. 相关系数用英文小写 r 。g. 自由度用希文小写 ν 。h. 概率用英文大写 P 。

(本刊编辑部)