

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效及对患者认知功能的影响研究

晏小琼, 谭倩, 余丹芳, 付斌, 郭珍立

【摘要】 目的 观察单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效, 探讨其对患者认知功能的影响。**方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月湖北省中西医结合医院收治的帕金森病患者 120 例, 按随机数字表法分为观察组、对照 A 组、对照 B 组, 各 40 例。对照 A 组患者予以多巴丝肼治疗, 对照 B 组患者予以多巴丝肼联合二氢麦角隐亭治疗, 观察组患者予以多巴丝肼联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗; 3 组患者疗程均为 12 周。比较 3 组患者临床疗效、治疗前后简易精神状态检查表 (MMSE) 评分、不良反应发生情况。**结果** 3 组患者临床疗效比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前 3 组患者定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力评分高于对照 A 组、对照 B 组 ($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率低于对照 A 组、对照 B 组 ($P < 0.05$)。**结论** 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效确切, 可改善患者认知功能, 且不良反应少。

【关键词】 帕金森病; 神经节苷脂类; 多巴丝肼; 治疗结果

【中图分类号】 R 742.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.06.009

晏小琼, 谭倩, 余丹芳, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效及对患者认知功能的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (6): 34-37. [www.syxnf.net]

YAN X Q, TAN Q, YU D F, et al. Clinical effect of single sialic acid four hexose ganglioside sodium injection combined with levodopa and benserazide on parkinson's disease and the impact on cognitive function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (6): 34-37.

Clinical Effect of Single Sialic Acid Four Hexose Ganglioside Sodium Injection Combined With Levodopa and Benserazide on Parkinson's Disease and the Impact on Cognitive Function YAN Xiao-qiong, TAN Qian, YU Dan-fang, FU Bin, GUO Zhen-li. Department of Neurology, the Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Hubei Province, Wuhan 430015, China

Corresponding author: GUO Zhen-li, Department of Neurology, the Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Hubei Province, Wuhan 430015, China; E-mail: guozl2009@126.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of single sialic acid four hexose ganglioside sodium injection combined with levodopa and benserazide on Parkinson's disease, to investigate the impact on cognitive function. **Methods** A total of 120 patients with Parkinson's disease were selected in the Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Hubei Province from January 2013 to January 2015, and they were divided into A group, B group and C group according to random number table, each of 40 cases. Patients of A group received levodopa and benserazide, patients of B group received levodopa and benserazide combined with dihydroergocryptine, while patients of C group received single sialic acid four hexose ganglioside sodium injection combined with levodopa and benserazide; all of the three groups continuously treated for 12 weeks. Clinical effect, MMSE score before and after treatment, and incidence of adverse reactions were compared among the three groups. **Results** There were statistically significant differences of clinical effect among the three groups ($P < 0.05$). No statistically significant differences of directive force score, immediate memory score, delayed recall score, attention and calculation power score or language competence score was found among the three groups before treatment ($P > 0.05$), while directive force score, immediate memory score, delayed recall score, attention and calculation power score and language competence score of C group

作者单位: 430015 湖北省武汉市, 湖北省中西医结合医院神经内科
通信作者: 郭珍立, 430015 湖北省武汉市, 湖北省中西医结合医院神经内科; E-mail: guozl2009@126.com

were statistically significantly higher than those of A group and B group after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of C group was statistically significantly lower than that of A group and B group, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion**

Single sialic acid four hexose ganglioside sodium injection combined with levodopa and benserazide has certain clinical effect in treating Parkinson's disease, can effectively improve the cognitive function with less adverse reactions.

【Key words】 Parkinson disease; Gangliosides; Levodopa and benserazide hydrochloride; Treatment outcome

帕金森病是一种常见的神经系统变性疾病,老年人多见,目前我国 65 岁以上人群帕金森病的发病率约为 1.7%。帕金森病的主要发病机制为黑质多巴胺能神经元变性缺失及路易小体形成^[1]。帕金森病的主要临床表现为静止性震颤、行动迟缓、肌强直和姿势步态异常等,严重影响患者的生存质量^[2]。目前临床多采用多巴胺受体激动剂治疗帕金森病,虽然取得了一定效果,但不良反应较多。多巴丝肼是一种复方制剂,含左旋多巴 200 mg/片、苄丝肼 50 mg/片,是治疗帕金森病的基础药物之一。近年来很多学者研究发现,抑郁、痴呆、精神疾病等已成为影响帕金森病患者生存质量及致残的重要原因^[3]。神经节苷脂具有促进中枢神经系统细胞损伤修复的作用^[4]。本研究旨在探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效及对患者认知功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)开始活动时随意运动减慢;(2)重复性动作速度和幅度降低;(3)出现一项以下症状:①肌肉强直,②静止性震颤,③直立不稳;(4)符合 2006 年中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组制定的“帕金森综合征的诊断标准和鉴别诊断”中的相关诊断标准^[4]。排除标准:(1)既往有精神异常或其他神经精神系统疾病病史患者;(2)存在认知障碍患者;(3)存在症状性帕金森或帕金森叠加综合征、精神分裂症、神经安定剂恶性综合征患者;(4)重要脏器功能不全患者;(5)有脑血管疾病病史及脑创伤病史患者;(6)有脑炎病史患者;(7)近期行电休克治疗患者;(8)对本研究所用药物过敏患者。

1.2 一般资料 选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月湖北省中西医结合医院收治的帕金森病患者 120 例,其中男 67 例,女 53 例;平均年龄(66.7 ± 2.1)岁;病程 2~11 年,平均病程(5.3 ± 0.8)年。按随机数字表法将所有患者分为观察组、对照 A 组、对照 B 组,各 40 例。3 组患者性别、年龄、病程、糖尿病和高血压发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表 1),具有可比性。

1.3 方法 对照 A 组患者予以多巴丝肼(上海罗氏制药有限公司生产,国药准字 H10930198)口服治疗,首次剂量为 13 mg/d,后逐渐增加剂量至 75 mg/d 静脉滴

注,疗程为 12 周。对照 B 组患者予以多巴丝肼联合二氢麦角隐亭(Doppel Farmaceutici s. r. l. 公司生产,注册证号:H20091125)口服治疗,多巴丝肼用法同上;二氢麦角隐亭首次剂量为 10 mg/d,逐渐加量至 60 mg/d,最大剂量为 360 mg/d,疗程为 12 周。观察组患者予以多巴丝肼联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(山东齐鲁制药有限公司生产,国药准字 H20046213)治疗,多巴丝肼用法同上,但用量减半;单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液 20 mg/d 静脉滴注,疗程为 12 周。

表 1 3 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 (<5 年/≥5 年)	糖尿病 [n(%)]	高血压 [n(%)]
对照 A 组	40	23/17	66.8 ± 2.3	19/21	4(10.0)	5(12.5)
对照 B 组	40	22/18	66.6 ± 2.2	20/20	4(10.0)	4(10.0)
观察组	40	22/18	66.3 ± 2.0	21/19	3(7.5)	4(10.0)
t(F)值		0.25	0.18 ^a	0.22	0.10	0.20
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:^a为 F 值

1.4 观察指标 比较 3 组患者临床疗效、治疗前后简易精神状态检查表(MMSE)评分、不良反应发生情况。(1)根据帕金森综合评分量表(UPDRS)评分判定临床疗效^[5],满分为 100 分,分值越高表示帕金森病症状越严重,显效:治疗后 UPDRS 评分降低 >50%;有效:治疗后 UPDRS 评分降低 10%~50%;无效:治疗后 UPDRS 评分降低 <10%。(2)采用 MMSE 评分判定患者认知功能^[6],主要包括定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力,包含 30 题,回答正确得 1 分,错误不得分,27~30 分为正常,<27 分为认知功能障碍(21~26 分为轻度,10~20 分为中度,0~9 分为重度)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析,两两比较采用 q 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 3 组患者临床疗效比较,差异有统计

学意义 ($u = 4.28, P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 3 组患者临床疗效比较 (例)

Table 2 Comparison of clinical effect among the three groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照 A 组	40	9	15	16
对照 B 组	40	15	16	9
观察组	40	23	12	5

2.2 MMSE 评分 治疗前 3 组患者定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 3 组患者定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力评分高于对照 A 组、对照 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 不良反应 对照 A 组患者出现不良反应 15 例 (37.5%), 对照 B 组患者出现不良反应 11 例 (27.5%), 观察组患者出现不良反应 6 例 (15.0%)。3 组患者不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 28.34, P < 0.05$); 观察组患者不良反应发生率低于对照 A 组、对照 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 4 3 组患者不良反应发生率比较 [n (%)]

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups

组别	例数	头晕	恶心呕吐	嗜睡	便秘	开关现象
对照 A 组	40	4(10.0)	3(7.5)	3(7.5)	1(2.5)	4(10.0)
对照 B 组	40	4(10.0)	2(5.0)	2(5.0)	1(2.5)	2(5.0)
观察组	40	3(7.5)	1(2.5)	2(5.0)	0	0

3 讨论

帕金森病起病隐袭、进展缓慢, 其首发症状常为一侧肢体震颤或活动笨拙, 病情进展可累及对侧肢体。帕

金森病的主要病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元变性凋亡、纹状体多巴胺含量明显减少以及黑质残存神经细胞质内出现嗜酸包涵体。帕金森病的病因目前尚不明确, 可能与遗传、环境、年龄、氧化应激等因素有关。

多巴丝肼是左旋多巴和苄丝肼的复方制剂, 是治疗帕金森病的基础药物之一, 其临床疗效已得到证实。本研究中使用的多巴丝肼主要含有左旋多巴 200 mg、苄丝肼 50 mg。左旋多巴是多巴胺的前体物质, 可透过血-脑脊液屏障, 并在芳香族 L-氨基酸脱羧酶的作用下转化为多巴胺, 但不良反应较多, 其与进而苄丝肼以 4:1 制成复方制剂可减少不良反应的发生^[6]。苄丝肼能抑制左旋多巴的外周脱羧反应, 使血中左旋多巴进入脑组织, 进而减少外周血多巴胺含量及不良反应的发生^[7]。左旋多巴是一种替代治疗药物, 在脑内通过脱羧酶转化成多巴胺, 可维持脑组织内多巴胺的浓度。有研究表明, 早期使用左旋多巴可有效提高患者的生存质量, 但部分患者会出现运动并发症^[8]。二氢麦角隐亭是一种多巴胺受体激动剂, 其结构与溴隐亭相似, 可选择性激活纹状体与大脑皮质包膜上的多巴胺 D₂ 受体, 不良反应少^[9]。多巴丝肼与二氢麦角隐亭均是治疗帕金森病的一线用药, 但长期使用会产生异动症、开关现象以及精神障碍等^[10]。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液是一类汗唾液酸细胞膜磷脂的总称。有研究表明, 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液可改善细胞膜表面酶的功能, 促进神经元分化以及神经轴突和突触生长^[11]。

本研究结果显示, 3 组患者临床疗效间有差异; 治疗后观察组患者定向力、即时记忆力、延迟回忆力、注意力和计算力、语言能力评分高于对照 A 组、对照 B 组; 观察组患者不良反应发生率低于对照 A 组、对照 B 组, 与相关研究结果相一致^[12-13]。提示单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼可缓解帕金森病患者的临床症状, 改善患者认知功能。帕金森病患者以多巴胺神经元退变、变性为主, 同时部分患者伴有血管壁硬化, 故临床治疗应以减少患者神经元退变为主。单唾

表 3 3 组患者 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of MMES score among the three groups before and after treatment

组别	例数	定向力		即时记忆力		延迟回忆力		注意力和计算力		语言能力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 A 组	40	5.03 ± 0.27	5.33 ± 0.33 ^a	1.79 ± 0.31	1.95 ± 0.33 ^a	2.44 ± 0.25	2.52 ± 0.34 ^a	2.64 ± 0.19	2.99 ± 0.31 ^a	3.05 ± 0.21	3.46 ± 0.31 ^a
对照 B 组	40	5.09 ± 0.27	5.57 ± 0.38 ^a	1.87 ± 0.32	2.25 ± 0.41 ^a	2.47 ± 0.22	2.64 ± 0.35 ^a	2.64 ± 0.19	3.54 ± 0.31 ^a	3.09 ± 0.18	4.02 ± 0.34 ^a
观察组	40	5.02 ± 0.28	5.78 ± 0.34	1.87 ± 0.32	2.46 ± 0.47	2.47 ± 0.28	2.89 ± 0.31	2.64 ± 0.19	3.78 ± 0.37	3.09 ± 0.18	4.38 ± 0.37
F 值		0.48	3.22	0.33	4.29	0.35	3.10	0.23	3.28	0.19	3.76
P 值		>0.05	0.01	>0.05	0.01	>0.05	0.01	>0.05	0.01	>0.05	0.01

注: 与观察组比较, ^a $P < 0.05$

液酸四己糖神经节苷脂钠注射液是大脑特异性肽能神经营养物质,可透过血-脑脊液屏障,提供神经递质、肽类激素及辅酶前体,促进神经系统蛋白质的合成,诱导神经元分化^[14],其可保护神经元,促进血管内皮细胞生长,改善脑血管硬化和脑灌注,同时还可促进神经元的生长^[15],与多巴丝肼联用有利于减少多巴丝肼的不良反应^[16]。大剂量服用多巴丝肼片可导致胃溃疡或胃出血,故推荐餐后服用,同时在不影响治疗效果的前提下减少多巴丝肼用量^[17]。

综上所述,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效确切,可改善患者认知功能,且不良反应少,值得临床推广应用。笔者为探讨治疗帕金森病药物的最佳剂量,已进行了相应研究,其结果将待后报道。

【拓展阅读】

明确影响认知功能下降速率或早期认知功能障碍类型的变异基因可为帕金森病患者认知功能障碍的发病原因及发生机制提供更深层次的理解和认识。美国学者 Ignacio F. Mata 等通过研究 APOE, MAPT 和 SNCA 基因常见变异型与帕金森病患者认知功能的相关性发现, APOE ϵ 4 等位基因是帕金森病患者多个认知领域认知功能恶化的重要预测因子,而在无痴呆的帕金森病患者中,只有 APOE ϵ 4 等位基因与词语学习及语义流利性较差相关,且在早期阿尔茨海默病患者中更常见。该研究已发表在 *JAMA Neurology* 杂志。

晏小琼进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;晏小琼、谭倩、余丹芳、付斌、郭珍立进行实验实施、评估、资料收集;谭倩进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 秦皎娇,张琦,丁斐. 帕金森病的治疗进展 [J]. 南通大学学报(医学版), 2015, 35 (3): 211-216.
- [2] BERARDELLI A, WENNING G K, ANTONINI A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20 (1): 16-34.
- [3] SANTOS-GARCÍA D, DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332 (1-2): 136-140.
- [4] 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(第三版) [J]. *药学与临床研究*, 2014, (6): I0002.
- [5] AVILES-OLMOS I, LIMOUSIN P, LEES A, et al. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection [J]. *Brain*, 2013, 136 (Pt 2): 374-384.
- [6] JIANG J, JIANG J, ZUO Y, et al. Rapamycin protects the mitochondria against oxidative stress and apoptosis in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31 (4): 825-832.
- [7] ANTONINI A, YEGIN A, PREDA C, et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21 (3): 231-235.
- [8] KEGELMEYER D A, KLOOS A D, THOMAS K M, et al. Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease [J]. *Phys Ther*, 2007, 87 (10): 1369-1378.
- [9] LANKFORD A, ROGOWSKI R, ESSINK B, et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia [J]. *Sleep Med*, 2012, 13 (2): 133-138.
- [10] RICHARD I H, MCDERMOTT M P, KURLAN R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2012, 78 (16): 1229-1236.
- [11] JOHANSSON M, SNAEDAL J, JOHANNESSON G H, et al. The acetylcholine index: an electroencephalographic marker of cholinergic activity in the living human brain applied to Alzheimer's disease and other dementias [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39 (3-4): 132-142.
- [12] LEW M F. Rasagiline treatment effects on parkinsonian tremor [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123 (12): 859-865.
- [13] 张京兰. 神经节苷脂治疗血管性帕金森综合征的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21 (10): 67-68.
- [14] JI H F, SHEN L. The multiple pharmaceutical potential of curcumin in Parkinson's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13 (2): 369-373.
- [15] PANGENI R, SHARMA S, MUSTAFA G, et al. Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress [J]. *Nanotechnology*, 2014, 25 (48): 485102.
- [16] DUNN L, ALLEN G F, MAMAIS A, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35 (5): 1111-1115.
- [17] EINAV S, KAUFMAN N, ALGUR N, et al. Brain biomarkers and management of uncertainty in predicting outcome of cardiopulmonary resuscitation: a nomogram paints a thousand words [J]. *Resuscitation*, 2013, 84 (8): 1083-1088.

(收稿日期: 2016-02-08; 修回日期: 2016-06-18)

(本文编辑: 李洁晨)