

· 药物与临床 ·

胰岛素鼻内给药对帕金森病患者运动功能、生活质量及不同脑区低频振幅的影响



扫描二维码
查看更多

范杨^{1,2}, 梅玉倩³, 冯文³, 杨进⁴, 王玉凤⁵, 侯昌月², 蒋国会^{1,2}, 余巨明¹, 张小东¹

【摘要】 **目的** 探讨胰岛素鼻内给药对帕金森病(PD)患者运动功能、生活质量及不同脑区低频振幅(ALFF)的影响。**方法** 选取2019年1月至2020年1月于川北医学院附属医院神经内科门诊就诊的PD患者32例。采用随机数字表法将其分为胰岛素组($n=16$)和对照组($n=16$)。胰岛素组予以门冬胰岛素注射液,对照组予以氯化钠注射液,两组均于早餐前通过鼻腔给药,连续治疗4周。比较两组一般资料、H&Y分期、帕金森病统一评分量表(UPDRS)评分、39项帕金森病调查表(PDQ-39)评分及不同脑区ALFF。**结果** 胰岛素组共剔除7例,对照组共剔除8例。两组治疗前后H&Y分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。胰岛素组治疗前后UPDRS III评分差值、UPDRS总分差值大于对照组($P<0.05$)。两组治疗前后身体活动、日常生活行为、精神健康、屈辱感、社会支持、认知、交流、身体不适维度评分和PDQ-39总分及治疗前后其差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组剔除1例扫描发现血管瘤患者。组别与时间在左侧梭状回、左侧舌回、右侧丘脑、右侧辅助运动区、右侧中央前回ALFF上存在交互作用($P<0.05$);事后检验结果显示,与治疗前相比,胰岛素组治疗后左侧梭状回、左侧舌回、右侧丘脑、右侧辅助运动区、右侧中央前回ALFF增加($P<0.05$);与治疗前相比,对照组治疗后左侧梭状回、左侧舌回、右侧辅助运动区ALFF降低($P<0.05$)。**结论** 胰岛素鼻内给药可能通过增加PD患者右侧丘脑、右侧辅助运动区、右侧中央前回ALFF而提高其神经元自发活动,从而提高PD患者的运动功能,但其对PD患者的生活质量可能无改善作用。

【关键词】 帕金森病;胰岛素;运动功能;生活质量;低频振幅

【中图分类号】 R 742.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.245

Effects of Intranasal Insulin on Motor Function, Quality of Life and Amplitude of Low-Frequency Fluctuations in Different Brain Regions in Patients with Parkinson Disease FAN Yang^{1,2}, MEI Yuqian³, FENG Wen³, YANG Jin⁴, WANG Yufeng⁵, HOU Changyue², JIANG Guohui^{1,2}, YU Juming¹, ZHANG Xiaodong¹

1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. Institute of Neurological Diseases, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

3. School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

4. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

5. Department of Neurology, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628000, China

Corresponding author: ZHANG Xiaodong, E-mail: Zhangxiaod163@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of intranasal insulin on motor function, quality of life and amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) in different brain regions in patients with Parkinson disease (PD). **Methods** A total of 32 PD patients were selected from the Neurology Outpatient Department of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from January 2019 to January 2020. They were divided into insulin group ($n=16$) and control group ($n=16$) by random number table method. The insulin group was given insulin aspart injection and the control group was given sodium chloride injection. Both groups were given treatment through nasal cavity before breakfast for 4 weeks. General data, H&Y staging, Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) score, 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) score and the ALFF in different brain regions were compared between the two groups. **Results** A total of 7 cases were excluded from the insulin group, and a total of 8 cases were excluded. There was no significant difference in H&Y staging between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The difference of UPDRS III and total UPDRS scores before and after treatment in insulin group were larger

基金项目: 2020年川北医学院附属医院院级科研课题项目(2020ZD003)

作者单位: 1. 637000四川省南充市, 川北医学院附属医院神经内科 2. 637000四川省南充市, 川北医学院神经疾病研究所 3. 637000四川省南充市, 川北医学院影像医学系 4. 637000四川省南充市, 川北医学院附属医院重症医学科 5. 628000四川省广元市中心医院神经内科

通信作者: 张小东, E-mail: Zhangxiaod163@163.com

than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in physical activity, behavior of daily living, mental health, humiliation, social support, cognition, communication, physical discomfort item score, PDQ-39 total score before and after treatment and their difference before and after treatment between the two groups ($P > 0.05$). In the control group, 1 patient with hemangioma was excluded by scanning. The group and time had interaction on ALFF in left fusiform gyrus, left lingual gyrus, right thalamus, right auxiliary motor area and right anterior central gyrus ($P < 0.05$). Results of postmortem showed that compared with before treatment, ALFF after treatment in left fusiform gyrus, left lingual gyrus, right thalamus, right auxiliary motor area and right anterior central gyrus increased in the insulin group ($P < 0.05$); compared with before treatment, ALFF after treatment in left fusiform gyrus, left lingual gyrus and right auxiliary motor area decreased in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Intranasal insulin may improve the spontaneous neuronal activity by increasing the ALFF of right thalamus, right auxiliary motor area and right anterior central gyrus in PD patients, thus improving the motor function of PD patients, but it may not improve the quality of life of PD patients.

【Key words】 Parkinson disease; Insulin; Moto function; Quality of life; Amplitude of low-frequency fluctuations

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是一种常见于中老年人的慢性进展性神经系统变性疾病, 目前的治疗手段只能控制PD的症状, 尚不能阻止神经退化及神经元死亡^[1-2]。相关证据表明, PD与脑胰岛素抵抗相关, 而黑质 (substantia nigra, SN) 和中脑腹侧被盖区是多巴胺能神经元最丰富的脑区^[3], 同时也是脑内胰岛素受体含量最丰富的脑区^[4]。研究表明, 胰岛素鼻内给药可以迅速提高脑内胰岛素含量, 减轻脑胰岛素抵抗, 且该给药方式安全、无创、易操作、起效快。功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 检查是一种探索体内功能神经解剖学的常用方法, 被广泛用于神经精神疾病脑区功能情况的研究^[5]。因此, 本研究一方面通过帕金森病统一评分量表 (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS) 及39项帕金森病调查表 (39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) 评估胰岛素鼻内给药对PD患者运动功能和生活质量的影响; 另一方面通过静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 检查研究胰岛素鼻内给药对PD患者不同脑区低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) 的影响, 进而初步探讨胰岛素鼻内给药对PD的治疗作用及可能机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月至2020年1月于川北医学院附属医院神经内科门诊就诊的PD患者32例。采用随机数字表法将其分胰岛素组 ($n=16$) 和对照组 ($n=16$)。纳入标准:

(1) 符合《中国帕金森病的诊断标准 (2016版)》^[6] 中PD的诊断标准, 由两名神经内科医师共同诊断; (2) 病情稳定, 且入组前1个月内未调整抗PD药物。排除标准: (1) 糖尿病患者, 包括糖耐量异常者; (2) 对胰岛素过敏者; (3) 既往行脑深部电刺激手术者; (4) 合并严重的其他系统疾病者。剔除标准: (1) 失访者; (2) rs-fMRI检查结果丢失者; (3) rs-fMRI检查时头动明显者; (4) 随访发现PD的绝对排除标准者。所有受试者被详细告知研究流程并签署知情同意书。本研究经川北医学院附属医院伦理委员会审核批准 [审批件编号: 2019ER (R) 029]。

1.2 研究方法 本研究为随机、单盲、安慰剂对照试验, 胰岛素组予以门冬胰岛素注射液 [生产厂家: 诺和诺德 (中

国) 制药有限公司, 国药准字S20153001] 20 U/d, 对照组予以氯化钠注射液 (生产厂家: 四川科伦药业股份有限公司, 国药准字H51021158) 0.2 ml/d, 两组均于早餐前通过鼻腔 (使用1 ml空针抽取0.2 ml的胰岛素或氯化钠注射液) 给药, 连续治疗4周。

1.3 观察指标 (1) 一般资料。收集患者一般资料, 包括性别、年龄、受教育年限、病程、左旋多巴等效剂量。(2) H&Y分期^[7]。分别于治疗前后评估患者H&Y分期, 分为0~5期, 分期越高, 表明患者症状越严重。(3) UPDRS评分。分别于治疗前后采用UPDRS^[7] 评估患者运动功能, 该量表包括患者日常生活非运动症状体验 (I)、日常生活运动症状体验 (II)、运动功能检查 (III) 及治疗并发症 (IV) 4部分内容, 各部分总分分别为16、52、108、23分, 该量表总分为各部分得分之和; UPDRS能全面反映患者的运动症状及非运动症状, 其评分越高, 表明患者的症状越严重。(4) PDQ-39评分。分别于治疗前后采用PDQ-39^[8] 评估患者生活质量, 其由39个问题8个维度 (包括身体活动、日常生活行为、精神健康、屈辱感、社会支持、认知、交流及身体不适) 组成, 能够反映患者在过去1个月的生活质量。每个维度总分分别为40、24、24、16、12、16、12、12分, 该量表总分为各维度得分之和。其评分越高, 表明患者生活质量越差。

(5) ALFF。分别于治疗前后采用3.0 T磁共振 (DISCOVERY MR750 USA) 进行rs-fMRI检查, 选择32 CH相控阵头颅线圈。扫描时, 嘱患者安静、闭眼、保持清醒且尽量不思考地躺在检查台上。患者佩戴耳塞以减少噪声, 同时头部放置海绵垫以限制头部运动。rs-fMRI检查扫描参数: 采用梯度回波平面成像技术, 重复时间2 000 ms, 回声时间30 ms, 翻转角90°, 层数35层, 层厚4 mm, 矩阵64 × 64, 视野240 mm × 240 mm, 在整个成像过程中采集255个时间点, 每个受试者均获得8 195张BOLD回波平面图。统计患者不同脑区ALFF。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验分析计量资料是否符合正态分布, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本t检验; 不符合正态分布的计量资料以M (QR) 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以相对数表示,

组间比较采用 χ^2 检验；等级资料组间比较采用秩和检验。使用统计参数图8 (statistical parametric mapping, SPM8) 对 rs-fMRI 检查结果进行预处理, 使用 REST 软件分析不同脑区 ALFF。处理后使用 SPM8 分别对两组治疗前后 rs-fMRI 数据进行测量方差分析, 设定 $P < 0.05$ 、团块大小 > 38 (AlphaSim 校正) 为差异有统计学意义。然后采用配对 t 检验对有统计学差异的脑区进行事后检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 胰岛素组共剔除7例患者, 其中失访3例、随访发现PD的绝对排除标准1例、rs-fMRI检查结果丢失1例、rs-fMRI检查时头动明显2例。对照组共剔除8例, 其中失访7例, rs-fMRI检查结果丢失1例。两组性别、年龄、受教育年限、病程、左旋多巴等效剂量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。

2.2 H&Y分期 两组治疗前后H&Y分期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2。

2.3 UPDRS评分 两组治疗前后UPDRS I评分、UPDRS II评分、UPDRS III评分、UPDRS IV评分、UPDRS总分及治疗前后UPDRS I评分差值、UPDRS II评分差值、UPDRS IV评分差值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 胰岛素组治疗前后UPDRS III评分差值、UPDRS总分差值大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 PDQ-39评分 两组治疗前后身体活动、日常生活行为、精神健康、屈辱感、社会支持、认知、交流、身体不适维度评分和PDQ-39总分及治疗前后其差值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表4。

2.5 不同脑区ALFF 对照组剔除1例扫描发现血管瘤患者。组别与时间在左侧梭状回、左侧舌回、右侧丘脑、右侧辅助运动区、右侧中央前回ALFF上存在交互作用 ($P < 0.05$), 见表5、图1; 事后检验结果显示, 与治疗前相比, 胰岛素组治疗后左侧梭状回、左侧舌回、右侧丘脑、右侧辅助运动区及右侧中央前回ALFF增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与

表1 两组一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病程 [$M(QR)$, 年]	左旋多巴等效剂量 [$M(QR)$, mg/d]
对照组	8	4/4	64.0 ± 10.6	7.2 ± 6.4	2.5 (1.8)	325.0 (325.0)
胰岛素组	9	4/5	64.6 ± 9.0	6.9 ± 5.5	4.0 (8.5)	450.0 (400.0)
检验统计量值		0.07 ^a	0.12 ^b	-0.13 ^b	-0.98 ^c	-1.02 ^c
P值		0.80	0.91	0.90	0.33	0.31

注: ^a表示 χ^2 值, ^b表示 t 值, ^c表示 Z 值

表2 两组治疗前后H&Y分期比较 [n/N]
Table 2 Comparison of H&Y staging between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前					治疗后						
		第0期	第1期	第2期	第3期	第4期	第5期	第0期	第1期	第2期	第3期	第4期	第5期
对照组	8	0	7/8	0	0	0	1/8	0	6/8	1/8	0	0	1/8
胰岛素组	9	0	4/8	3/8	0	0	2/8	0	4/8	3/8	0	0	2/8
Z值				-1.59						-1.14			
P值				0.11						0.25			

表3 两组治疗前后UPDRS评分比较 (分)
Table 3 Comparison of UPDRS scores between the two groups before and after treatment

组别	例数	UPDRS I 评分 ($\bar{x} \pm s$)			UPDRS II 评分 [$M(QR)$]		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	8	8.1 ± 5.1	8.1 ± 5.4	0 ± 2.3	6.5 (9.3)	7.0 (7.8)	0 (0)
胰岛素组	9	8.7 ± 6.5	8.3 ± 6.5	0.3 ± 1.7	5.0 (21.0)	5.0 (21.0)	0 (1.5)
Z (t) 值		0.18 ^a	0.07 ^a	0.35 ^a	-0.10	-0.24	-0.79
P值		0.86	0.94	0.73	0.92	0.81	0.43

组别	UPDRS III 评分 [$M(QR)$]			UPDRS IV 评分 [$M(QR)$]			UPDRS 总分 [$M(QR)$]		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	25.5 (18.8)	24.5 (21.5)	-1.5 (7.8)	0 (4.0)	0 (4.0)	0 (0)	40.5 (29.5)	48.0 (111.3)	-3.5 (5.8)
胰岛素组	27.0 (28.0)	20.0 (26.0)	5.0 (8.0)	0 (2.5)	0 (2.5)	0 (0)	37.0 (57.5)	30.0 (59.0)	4.0 (8.0)
Z (t) 值	-0.34	-0.77	-2.18	-0.17	-0.17	0	-0.14	-0.67	-2.80
P值	0.74	0.44	0.03	0.87	0.87	1.00	0.89	0.50	<0.01

注: ^a表示 t 值; UPDRS=帕金森病统一评分量表

表4 两组治疗前后PDQ-39评分比较 [M(QR), 分]
Table 4 Comparison of PDQ-39 scores between the two groups before and after treatment

组别	例数	身体活动维度评分			日常生活行为维度评分			精神健康维度评分			屈辱感维度评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	8	4.0 (11.8)	3.0 (11.8)	0 (0)	3.5 (9.0)	2.0 (9.5)	0 (0.8)	5.0 (5.0)	5.5 (8.8)	0 (2.8)	0.5 (8.0)	0 (4.0)	0 (3.0)
胰岛素组	9	1.0 (30.0)	1.0 (23.0)	0 (0)	2.0 (15.0)	1.0 (14.5)	0 (1.5)	2.0 (8.5)	2.0 (4.0)	0 (0.8)	1.0 (6.5)	0 (3.0)	0 (0.5)
Z值		0	-0.10	-0.58	-0.24	-0.35	-0.92	-1.31	-1.53	-0.63	-0.15	-0.22	-0.13
P值		1.00	0.92	0.56	0.81	0.73	0.36	0.19	0.13	0.53	0.88	0.83	0.90

组别	社会支持维度评分			认知维度评分			交流维度评分			身体不适维度评分			PDQ-39维度总分		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	0 (2.5)	0 (2.5)	0 (0)	4.0 (4.5)	4.0 (6.8)	0 (2.3)	1.0 (5.0)	1.5 (2.5)	0 (0.8)	0.5 (3.0)	0.5 (3.0)	0 (0)	21.0 (36.0)	21.0 (39.0)	-1.0 (7.5)
胰岛素组	0 (2.0)	0 (2.0)	0 (0)	2.0 (9.5)	3.0 (9.5)	0 (2.0)	0 (3.5)	0 (3.0)	0 (0)	3.0 (2.5)	2.0 (1.5)	0 (3.0)	19.0 (72.0)	15.0 (59.0)	3.0 (5.0)
Z值	-0.53	-0.48	-1.06	-0.44	-0.49	-0.85	-0.61	-0.90	-0.91	-1.72	-0.99	-1.04	-0.19	-0.53	-1.40
P值	0.59	0.63	0.29	0.66	0.63	0.40	0.54	0.37	0.37	0.09	0.32	0.30	0.85	0.60	0.16

注: PDQ-39=39项帕金森病调查表

表5 两组不同脑区ALFF的2×2交互作用结果

Table 5 Results of 2×2 interaction of ALFF in different brain regions of the two groups

脑区	AAL分区	MNI坐标			团块大小(体素)	F值
		X	Y	Z		
左侧梭状回	55	-24	-54	-15	464	64.22
左侧舌回	47	5	-70	2	464	24.09
右侧丘脑	78	-8	-28	2	464	20.30
右侧辅助运动区	20	3	-6	45	61	43.09
右侧中央前回	2	21	-27	63	81	24.19

注: AAL=自动解剖图谱, MNI=加拿大蒙特利尔神经病学研究所

治疗前相比, 对照组治疗后左侧梭状回、左侧舌回、右侧辅助运动区ALFF降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后右侧丘脑、右侧中央前回ALFF比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图2。

3 讨论

PD是一种常见的神经系统疾病, 其年发病率为15/10万, 且发病率随年龄的增长而增加, 其已影响到全球1%的60岁以上人群^[9-11]。且随着病程进展, PD患者的运动症状不断加重, 最终导致残疾, 给患者及其家庭带来沉重的负担。

胰岛素鼻内给药最初用于糖尿病患者的血糖控制研究, 但研究者发现该给药途径的全身生物利用度极低, 对外周血糖影响甚微, 因此其在糖尿病的治疗中并未得到推广^[12-13]。随着研究的不断深入, 研究者发现胰岛素鼻内给药在轻度认知障碍、阿尔茨海默病、颅脑损伤、卒中、嗅觉障碍等疾病中具有保护作用, 由此开辟了胰岛素鼻内给药在神经精神疾病研究中的新天地^[14-18]。但其在PD中的研究较少。

在动物实验中, 不同剂量 (3~12 U) 重组人胰岛素注射液均能改善PD小鼠的运动能力; 同时, 胰岛素组小鼠的SN中酪氨酸羟化酶阳性神经元增加, 且多巴胺能神经元凋亡减少^[19-20]。NOVAK等^[21]研究了14例PD患者, 证实胰岛素 (诺和灵R, 40 U/d, 连续4周) 鼻内给药可以改善患者UPDRS运动部分评分 ($P=0.02$)。在既往临床试验中, 胰岛

素鼻内给药的使用剂量多为20~160 U/d, 持续治疗14 d~8周^[22]。结合课题组前期动物实验及文献报道^[16-18], 本研究选择了低剂量胰岛素 (20 U/d), 连续治疗4周, 结果显示, 两组治疗前后H&Y分期、UPDRS I评分、UPDRS II评分、UPDRS III评分、UPDRS IV评分、UPDRS总分及治疗前后UPDRS I评分差值、UPDRS II评分差值、UPDRS IV评分差值比较, 差异无统计学意义, 可能与使用的胰岛素类型、剂量以及人群、病例较少有关, 但胰岛素组治疗前后UPDRS III评分差值、UPDRS总分差值大于对照组, 提示胰岛素鼻内给药可能减轻PD患者的运动症状, 从而改善患者的运动功能。

此外, 本研究结果还显示, 两组治疗前后身体活动、日常生活行为、精神健康、屈辱感、社会支持、认知、交流、身体不适维度评分和PDQ-39总分及治疗前后其差值比较, 差异无统计学意义。笔者推测, 可能因PD作为慢性进展性疾病, 对患者的心理、生理及生活质量具有长期影响, 故在短期内难以观察到患者生活质量的改善效果。

本研究结果显示, 组别与时间在左侧梭状回、左侧舌回、右侧丘脑、右侧辅助运动区、右侧中央前回ALFF上存在交互作用; 事后检验结果显示, 与治疗前相比, 胰岛素组治疗后左侧梭状回、左侧舌回、右侧丘脑、右侧辅助运动区、右侧中央前回ALFF增加; 与治疗前相比, 对照组治疗后左侧梭状回、左侧舌回、右侧辅助运动区ALFF降低。梭状回是负责高级视觉的关键脑区之一^[23], 舌回也参与视觉加工, 伴有视幻觉的PD患者左侧舌回、左侧梭状回明显萎缩^[24]。既往研究发现, 丘脑在PD患者的运动功能中起着至关重要的作用, 以震颤为主要症状的PD主要与小脑-丘脑-皮质通路功能障碍有关^[25], 而以强直为主要症状的PD主要与皮质-基底神经节-丘脑-皮质运动环路功能受损有关^[26], 且PD患者右侧丘脑的ALFF降低^[27]。因此, 胰岛素鼻内给药也可能通过增加PD患者右侧丘脑ALFF而改善患者运动功能。既往研究结果显示, UPDRS运动部分评分越高, 患者双侧辅助运动区的ALFF下降越明显^[28], 而多巴胺可以增加辅助运动区和初级运动皮质ALFF^[29]。因此, 笔者推测胰岛素鼻内给药可能通

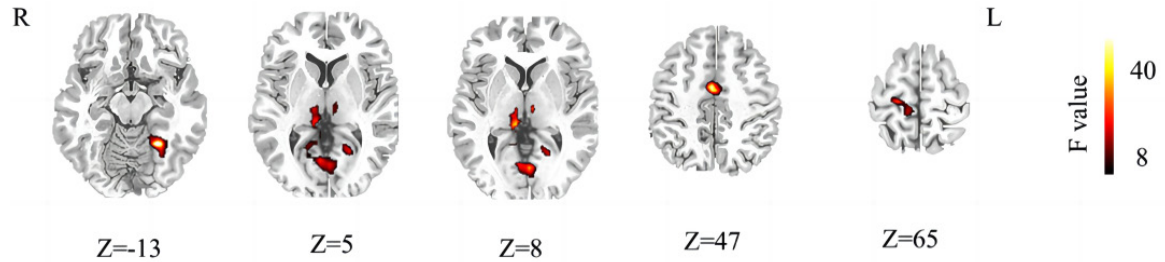
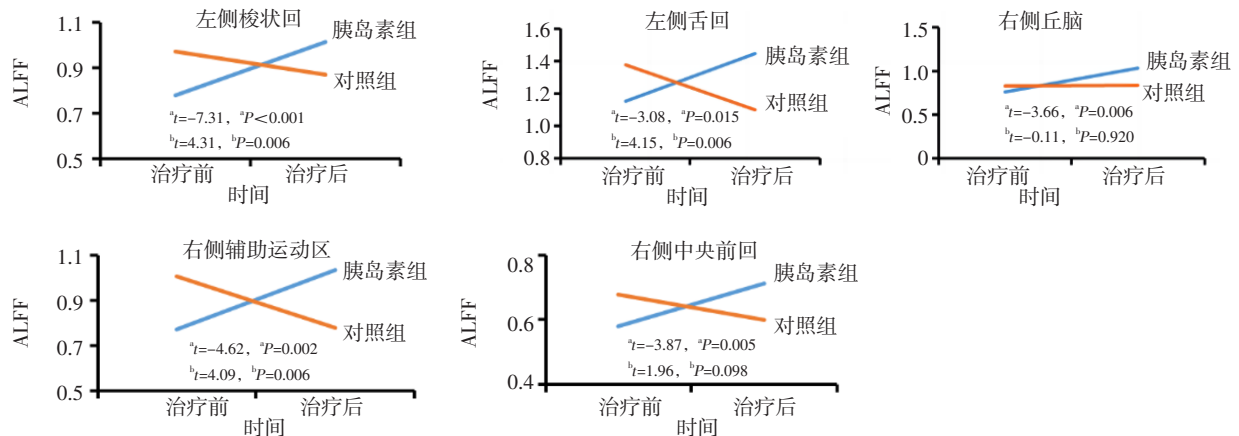


图1 两组ALFF存在2×2交互作用的脑区

Figure 1 Brain regions with 2×2 interactions of ALFF between the two groups



注：^a表示胰岛素组，^b表示对照组；ALFF=低频振幅

图2 两组不同脑区ALFF的事后检验结果

Figure 2 Results of postmortem examination of ALFF in different brain regions between the two groups

过增加PD患者右侧丘脑、右侧辅助运动区及右侧中央前回的神经元自发活动而改善患者的运动功能。

综上所述，胰岛素鼻内给药可能通过增加PD患者右侧丘脑、右侧辅助运动区及右侧中央前回的ALFF而提高其神经元自发活动，进而提高患者的运动功能，但其对PD患者的生活质量可能无改善作用。但本研究仅为随机、单盲、安慰剂对照的单中心研究，且样本量较小，无法对药物、病程、血糖指标或其他潜在的混杂因素进行校正，未来需要长期、大规模的多中心研究进一步验证本研究结论。

作者贡献：范杨负责撰写论文；梅玉倩、侯昌月负责处理影像学数据；冯文、杨进负责统计学分析；范杨、王玉凤负责病例收集、随访；蒋国会、余巨明指导试验设计、实施；张小东进行审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SCHAPIRA A H V. Targeting mitochondria for neuroprotection in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16 (9): 965-973. DOI: 10.1089/ars.2011.4419.
- [2] OLANOW C W, KIEBURTZ K, SCHAPIRA A H V. Why have we failed to achieve neuroprotection in Parkinson's disease? [J]. *Ann Neurol*, 2008, 64 (S2): S101-110. DOI: 10.1002/ana.21461.
- [3] DOBI A, MARGOLIS E B, WANG H L, et al. Glutamatergic and nonglutamatergic neurons of the ventral tegmental area establish local synaptic contacts with dopaminergic and nondopaminergic neurons [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (1): 218-229. DOI: 10.1523/jneurosci.3884-09.2010.
- [4] FIGLEWICZ D P, EVANS S B, MURPHY J, et al. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat [J]. *Brain Res*, 2003, 964 (1): 107-115. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)04087-8.
- [5] ROSEN B R, SAVOY R L. fMRI at 20: has it changed the world? [J]. *NeuroImage*, 2012, 62 (2): 1316-1324. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.004.
- [6] 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专业. 中国帕金森病的诊断标准 (2016版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49 (4): 268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- [7] MARTINEZ-MARTIN P, RODRIGUEZ-BLAZQUEZ C, ALVAREZ-SANCHEZ M, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [J]. *J Neurol*, 2013, 260 (1): 228-236. DOI: 10.1007/s00415-012-6624-1.
- [8] BUSHNELL D M, MARTIN M L. Quality of life and Parkinson's disease: translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) [J]. *Qual Life Res*, 1999, 8 (4): 345-350. DOI: 10.1023/A:1008979705027.
- [9] ALVES G, FORSAA E B, PEDERSEN K F, et al. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2008, 255 (Suppl 5): 18-32. DOI: 10.1007/s00415-008-5004-3.
- [10] PRINGSHEIM T, JETTE N, FROLKIS A, et al. The prevalence of

- Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (13): 1583-1590. DOI: 10.1002/mds.25945.
- [11] 杨月, 黄双, 柏惠, 等. 帕金森病患者伴发抑郁风险预测列线图模型的构建与验证 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (7): 66-71. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.128.
- [12] REZAEIAN A. Effect of intranasal insulin on olfactory recovery in patients with hyposmia: a randomized clinical trial [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158 (6): 1134-1139. DOI: 10.1177/0194599818764624.
- [13] GHASEMI R, DARGAHI L, HAERI A, et al. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47 (3): 1045-1065. DOI: 10.1007/s12035-013-8404-z.
- [14] KASHYAP B, HANSON L R, FREY W H. Intranasal insulin: a treatment strategy for addiction [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17 (1): 105-115. DOI: 10.1007/s13311-019-00822-4.
- [15] CRAFT S, BAKER L D, MONTINE T J, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69 (1): 29-38. DOI: 10.1001/archneurol.2011.233.
- [16] ZHU Y, HUANG Y, YANG J, et al. Intranasal insulin ameliorates neurological impairment after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17 (1): 210-216. DOI: 10.4103/1673-5374.314320.
- [17] 范杨, 杨进, 朱媛, 等. 经鼻胰岛素对脑出血小鼠TLR4信号表达的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2019, 34 (2): 170-173. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2019.02.02.
- [18] PENG S, YANG J, WANG Y F, et al. Low-dose intranasal insulin improves cognitive function and suppresses the development of epilepsy [J]. *Brain Res*, 2020, 1726: 146474. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146474.
- [19] PANG Y, LIN S, WRIGHT C, et al. Intranasal insulin protects against substantia nigra dopaminergic neuronal loss and alleviates motor deficits induced by 6-OHDA in rats [J]. *Neuroscience*, 2016, 318: 157-165. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.020.
- [20] FINE J M, STROEBEL B M, FALTESEK K A, et al. Intranasal delivery of low-dose insulin ameliorates motor dysfunction and dopaminergic cell death in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 714: 134567. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134567.
- [21] NOVAK P, PIMENTEL MALDONADO D A, NOVAK V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: a double-blinded placebo-controlled pilot study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (4): e0214364. DOI: 10.1371/journal.pone.0214364.
- [22] SCHMID V, KULLMANN S, GFRÖRER W, et al. Safety of intranasal human insulin: a review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (7): 1563-1577. DOI: 10.1111/dom.13279.
- [23] WATANABE H, SENDA J, KATO S, et al. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination [J]. *Mov Disord*, 2013, 28 (12): 1732-1736. DOI: 10.1002/mds.25641.
- [24] HU X F, JIANG X M, ZHOU C Y, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in Parkinson's disease: a 2-year longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Chin Med J*, 2015, 128 (5): 593-601. DOI: 10.4103/0366-6999.151652.
- [25] MURE H, HIRANO S, TANG C C, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects [J]. *Neuroimage*, 2011, 54 (2): 1244-1253. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.028.
- [26] DELONG M R, WICHMANN T. Circuits and circuit disorders of the basal Ganglia [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64 (1): 20. DOI: 10.1001/archneur.64.1.20.
- [27] WEINER K S, ZILLES K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus [J]. *Neuropsychologia*, 2016, 83: 48-62. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033.
- [28] PAN P L, ZHANG Y, LIU Y, et al. Abnormalities of regional brain function in Parkinson's disease: a meta-analysis of resting state functional magnetic resonance imaging studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40469. DOI: 10.1038/srep40469.
- [29] BUHMANN C, GLAUCHE V, STÜRENBURG H J, et al. Pharmacologically modulated fMRI—cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients [J]. *Brain*, 2003, 126 (Pt 2): 451-461. DOI: 10.1093/brain/awg033.
- (收稿日期: 2023-05-07; 修回日期: 2023-07-07)
(本文编辑: 张浩)