

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.026

❖ 临床研究 ❖

神经生长因子联合多奈哌齐对帕金森病患者认知功能、运动能力及炎症反应的影响

杨远芳,滕跃华

(辽阳市中心医院神经内四科,辽宁 辽阳 111000)

【摘要】目的: 探究神经生长因子(NGF)联合多奈哌齐对帕金森病(PD)患者认知功能、运动能力及炎症反应的影响。**方法:** 按就治疗方式不同将 106 例 PD 患者分为对照组和观察组,每组各 53 例。对照组口服多奈哌齐(5 mg/次,1 次/d)治疗,观察组在对照组的基础上予以 NGF(30 g/次,1 次/d,肌注)治疗,均连续治疗 3 个月。比较两组临床疗效及治疗前后认知功能[蒙特利尔认知评估量表(MoCA)]、非运动症状[非运动症状筛查问卷(NMSQ)]、运动能力[简易上肢机能检查(STEF)、Berg 平衡量表(BBS)、计时起立行走测试(TUGT)]及血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β]水平。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组(88.68% vs. 73.58%, $P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 MoCA、STEF、BBS 评分均更高,NMSQ 评分更低,TUGT 用时更短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后的血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** NGF 联合多奈哌齐治疗 PD 疗效较显著,可提高患者认知功能和运动能力,改善非运动症状,且其作用机制可能与抑制机体炎症状态有关。

【关键词】 帕金森;神经生长因子;多奈哌齐;认知功能;运动能力;炎症

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A

Effect of nerve growth factor combined with donepezil on cognitive function, motor ability and inflammatory reaction in patients with Parkinson's disease

YANG Yuan-fang, TENG Yue-hua

(The Fourth Department of Neurology, Liaoyang Central Hospital, Liaoyang 111000, Liaoning, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of mouse nerve growth factor (NGF) combined with donepezil on cognitive function, motor ability and inflammatory reaction in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** 106 patients with PD were divided into control group and observation group according to different treatment methods, 53 cases in each group. The control group was treated with donepezil (5 mg/time, 1 time/d, oral), and the observation group was treated with NGF (30 g/time, 1 time/d, intramuscular injection) on the basis of the control group, all patients were treated continuously for 3 months. The clinical efficacy, cognitive function before and after treatment [Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA)], non-motor symptoms [Non-motor Symptom Screening Questionnaire (NMSQ)], motor ability [Simple Upper Limb Function Test (STEF), Berg Balance Scale (BBS), Timed Walking Test (TUGT)] and serum inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-1 β] were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (88.68% vs. 73.58%, $P < 0.05$). Compared with the control group, the scores of MoCA, STEF and BBS in the observation group were higher, the NMSQ score was lower, and the TUGT time was shorter after treatment, and the differences between groups were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , IL-6 and IL-1 β in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** NGF combined with donepezil is effective in the treatment of PD, which can significantly improve the cognitive function and motor ability of patients, improve non-motor symptoms, and its mechanism may be related to the inhibition of inflammatory state.

【Key words】 Parkinson; Nerve growth factor; Donepezil; Cognitive function; Exercise ability; Inflammation

帕金森病(Parkinson's disease, PD)与环境、遗传、神经系统老化、免疫异常等因素相关,是老年人群中常见的神经系统退行性疾病,常表现为肌强直、静止性震颤、运动迟缓等,极大降低了患者的生命质

量^[1]。PD 尚无法治愈,临床常首选药物治疗以控制病情进展、促进其日常活动能力的恢复。多奈哌齐是可逆性中枢乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制剂,可通过抑制中枢 AChE 活性来减慢乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的分解,提高 ACh 水平从而改善患者认知功能^[2],但长期使用存在加重患者运动症状的不良影响,总体疗效有限^[3]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)具有促进神经元生长和损伤修复、维持神经系统正常功能等作用,具有从保护神经元方面治疗 PD 的潜能^[4]。PD 患者的多巴胺能神经元受损可能与小胶质细胞过度激活而释放的大量炎症因子有关,改善炎症状态有望于提高疗效^[5]。本研究探究神经生长因子联合多奈哌齐对 PD 患者认知功能、运动能力及炎症状态的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)	H-Y 分期(I/II/III)	高血压	糖尿病
观察组(n=53)	27 (50.94)/26 (49.06)	63.36 ± 6.92	5.74 ± 1.52	11 (20.76)/36 (67.92)/6 (11.32)	13(24.53)	8(15.09)
对照组(n=53)	30 (56.60)/23 (43.40)	63.72 ± 7.04	5.66 ± 1.60	12 (22.64)/37 (69.81)/4 (7.55)	12(22.64)	6(11.32)
t/χ^2 值	0.342	0.265	0.264	0.457	0.052	0.329
P 值	0.559	0.791	0.792	0.796	0.819	0.566

1.2 治疗方法

对照组予以盐酸多奈哌齐片(陕西方舟制药有限公司)治疗,5 mg/次,1 次/d,睡前口服。观察组在对照组的基础上增加神经生长因子(丽珠集团丽珠制药厂)治疗,30 g/次,用 2 mL 氯化钠注射液溶解后肌肉注射,1 次/d。两组其他辅助治疗方法无差别,均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)认知功能:使用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)^[6]评估认知功能。MoCA 包括交替连线测验、视结构技能、命名、记忆等 10 个项目,总分 0 ~ 30 分,评分越高提示患者认知功能越好。(2)非运动症状:使用非运动症状筛查问卷(non motor symptoms questionnaire, NMSQ)^[7]评估非运动症状。NMSQ 共 30 个条目,每条目按是/否记为 1 分/0 分,总分 0 ~ 30 分,评分越高提示患者非运动症状越严重。(3)运动能力:分别使用简易上肢机能检查(simple test for evaluating hand function, STEF)^[8]、Berg 平衡量表(Berg balance scale, BBS)^[9]、计时起立行走测试(time up and go

test, TUGT)^[10]评估上肢功能、平衡能力、行走能力。STEF 共 10 个项目,每项按所需时间记 1 ~ 10 分,总分 0 ~ 100 分,评分越好提示患者上肢功能越高;BBS 共 14 个条目,每条目 0 ~ 4 分,总分 0 ~ 56 分,评分越高提示患者平衡能力越好;患者在 TUGT 时可自选速度,完成 3 m 折返行走,记录用时,测量两次取平均值,用时越少提示患者步行能力越好。(4)炎症因子:使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测空腹外周静脉血中血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 疗效评价

使用改良 Webster 症状评分量表^[11]评估对所有患者治疗前后的临床症状,进行症状积分。改良 Webster 症状评分包括上肢运动障碍、及强制、姿势、步态等 10 个条目,每条目依严重程度记 0 ~ 3 分,总分 0 ~ 30 分,积分越高提示患者症状越严重。参考症状积分对疗效进行 3 级评价。显效:疗效指数(effect index, EI) $\geq 60\%$;有效:EI 为 30% ~ 59%;无效:EI < 30%。EI = (症状积分治疗前-症状积分

治疗后)/症状积分治疗前 × 100%。临床总有效率 = (显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料描述为 ($\bar{x} \pm s$), 行双独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验; 计数资料描述为 [*n*(%)], 行 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组临床总有效率高于对照组 (88.68% vs. 73.58%, *P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [*n*(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 (<i>n</i> = 53)	21(39.62)	26(49.06)	6(11.32)	47(88.68)
对照组 (<i>n</i> = 53)	16(30.19)	23(43.40)	14(26.42)	39(73.58)
χ^2 值				3.944
<i>P</i> 值				0.047

2.2 两组认知功能及非运动症状比较

治疗前, 两组 MoCA 及 NMSQ 评分比较, 差异均

表 4 两组 STEF、BBS 评分及 TUGT 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	STEF(分)		BBS(分)		TUGT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (<i>n</i> = 53)	63.74 ± 14.52	74.86 ± 10.37 *	43.84 ± 7.26	52.02 ± 8.14 *	28.38 ± 4.96	23.46 ± 4.12 *
对照组 (<i>n</i> = 53)	64.02 ± 13.84	70.23 ± 12.59 *	44.17 ± 7.38	48.79 ± 7.42 *	28.50 ± 4.76	25.47 ± 3.92 *
<i>t</i> 值	0.102	2.066	0.232	2.135	0.127	2.573
<i>P</i> 值	0.919	0.041	0.817	0.035	0.899	0.012

* *P* < 0.05, 与同组治疗前相比。

2.4 两组炎症因子表达水平比较

治疗前, 两组血清炎症因子水平比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、

无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后, 两组 MoCA 评分均较治疗前上升 (*P* > 0.05), NMSQ 评分则较治疗前下降 (*P* < 0.05); 且与对照组相比, 观察组 MoCA 评分更高, NMSQ 评分更低 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组 MoCA 及 NMSQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MoCA		NMSQ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (<i>n</i> = 53)	17.86 ± 4.56	21.96 ± 4.52 *	19.92 ± 3.94	16.21 ± 3.42 *
对照组 (<i>n</i> = 53)	17.72 ± 4.39	19.34 ± 3.55 *	19.78 ± 4.13	17.87 ± 3.75 *
<i>t</i> 值	0.161	3.318	0.178	2.381
<i>P</i> 值	0.872	0.001	0.859	0.019

* *P* < 0.05, 与同组治疗前相比。

2.3 两组运动能力比较

治疗前, 两组 STEF、BBS 评分及 TUGT 结果比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后, 两组 STEF、BBS 评分均较治疗前提高 (*P* > 0.05), TUGT 用时则较治疗前缩短 (*P* < 0.05); 且与对照组相比, 观察组 STEF、BBS 评分均更高, TUGT 用时更短 (*P* < 0.05)。见表 4。

IL-6、IL-1 β 水平均较治疗前降低 (*P* < 0.05); 且观察组血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (g/mL)		IL-6(pg/mL)		IL-1 β (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (<i>n</i> = 53)	2.70 ± 0.62	1.71 ± 0.46 *	217.69 ± 40.58	133.46 ± 22.59 *	33.72 ± 6.58	29.26 ± 3.24 *
对照组 (<i>n</i> = 53)	2.68 ± 0.71	2.09 ± 0.53 *	215.97 ± 39.44	163.85 ± 26.78 *	33.56 ± 6.98	31.11 ± 3.33 *
<i>t</i> 值	0.154	3.942	0.221	6.315	0.121	2.899
<i>P</i> 值	0.877	< 0.001	0.825	< 0.001	0.903	0.005

* *P* < 0.05, 与同组治疗前相比。

3 讨论

PD 以中脑黑质多巴胺能神经元坏死、纹状体中

多巴胺水平过低、ACh 亢进等为主要病理改变^[12]。多奈哌齐可竞争性、选择性的抑制中枢系统的 AChE 活性, 减少脑内的 ACh 的分解, 有效提高脑顶

叶、颞叶、皮质、海马体等中的 ACh 浓度,发挥改善神经传导功能的作用;另外,多奈哌齐还被证实对 PD 小鼠的 CA1 区钙蛋白酶 I (calpain I) 的表达有抑制作用,而 Calpain I 参与了 MPP+ 诱导的多巴胺能神经元损害,抑制其表达可在增加 ACh 浓度同时发挥一定的神经元保护作用,从而改善机体学习能力、记忆、认知功能^[13-14]。神经生长因子是一种活性生物蛋白,可通过调节胆碱能神经元活性、减少毒性氨基酸释放、缓解钙离子超载、抑制细胞凋亡等多种机制促进神经系统的损伤修复,保护并营养神经^[15]。本研究表明,神经生长因子联合多奈哌齐可显著增强治疗 PD 的临床疗效,改善患者运动和非运动临床症状。

认知功能的恢复以重组中枢神经系统功能、开放潜伏的神经通路、促进神经轴突再生和海马区记忆的形成等^[16]。NGF 可以提高神经递质活性,促进并维持神经元分化、成熟、存活,补充外源性 NGF 具有提高脑损伤耐受性、加速局部受损神经修复的作用^[17]。重建受损神经功能、修复海马区神经元、建立神经通路可能是神经生长因子改善 PD 患者的认知功能的原因之一。本研究显示,观察组治疗后 MoCA 及 NMSQ 评分均较对照组改善程度更大,表明神经生长因子联合多奈哌齐可明显提高 PD 患者认知功能,这与 NGF 对中枢神经系统的修复作用密不可分^[18]。

运动能力下降也是 PD 患者的主诉症状之一,与静止性震颤、运动迟缓、平衡障碍等运动症状有关。机体预期性姿势调节(anticipatory postural adjustments, APAs)、随意运动的控制等均依赖于中枢神经系统的调控,可涉及大脑皮质、基底节、丘脑、小脑等结构,由各神经组织、神经环路共同参与目标肌群的协调运动^[19-20]。本研究发现,观察组治疗后 STEF、BBS 评分高于对照组,TUGT 用时则更短,表明神经生长因子联合多奈哌齐可明显增强 PD 患者的运动能力,可能得益于神经生长因子对神经损伤良好的修复作用^[21]。 β 样淀粉蛋白(amyloid- β , A β) 沉积与多巴胺能神经元的形成具有明显剂量依赖性关系,提示 A β 可能参与了 PD 的发生发展^[22]。Bekris 等^[23] 研究发现,A β 的神经毒性可促进相关炎症因子大量释放,改变微循环,破坏血脑屏障,导致神经元变性坏死,故也可认为 PD 是一种神经炎性疾病。既往研究^[24-25] 也证实,炎症状态与 PD 进展密切相关,PD 患者血清炎症因子水平如 IL-6、TNF- α 等均高于健康人群。NGF 则被发现可与兴

奋性氨基酸的毒性相拮抗,具有缓解局部神经炎症的作用^[26]。苏鸿年等^[27] 发现,神经生长因子可能通过抗氧化应激作用来抑制神经炎症。研究^[28] 也显示,NGF 对脑组织中 A β 表达的具有抑制作用,可降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 等的表达,改善炎症状态^[28]。本研究中,观察组治疗后血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均低于对照组,表明神经生长因子联合多奈哌齐可有效抑制 PD 患者的炎症反应,从而有利于临床症状的改善。

综上所述,在使用多奈哌齐治疗 PD 的基础上增加神经生长因子,可有效提高患者认知功能和运动能力,缓解非运动症状,临床疗效良好,改善机体炎症状态可能是其机制之一。

参考文献

- [1] 易震,陈晓萍,华蔚,等.帕金森病患者血同型半胱氨酸水平与认知功能、神经损伤、炎症反应的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(24):2629-2632.
- [2] 冀玉婷,崔莉红.盐酸多奈哌齐对痴呆患者认知行为症状的疗效及安全性[J].川北医学院学报,2017,32(3):439-442.
- [3] Fedorova TD, Seidelin LB, Knudsen K, et al. Decreased intestinal acetylcholinesterase in early Parkinson disease [J]. Neurology, 2017, 88(8):775-777.
- [4] Enrique GR, Ave E, Päivi L, et al. Comparative analysis of the effects of neurotrophic factors CDNF and GDNF in a nonhuman primate model of Parkinson's disease [J]. Plos One, 2016, 11(2): e0149776.
- [5] Li N, Liu BW, Ren WZ, et al. GLP-2 attenuates LPS-induced inflammation in BV-2 cells by inhibiting ERK1/2, JNK1/2 and NF- κ B signaling pathways [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(2):190.
- [6] 徐珊瑚,林阁,朱银花,等.蒙特利尔认知评估量表在帕金森病伴轻度认知功能障碍患者中的应用研究[J].中国康复医学杂志,2015,30(3):251-254.
- [7] Li HJ, Zhang MF, Chen MX, et al. Validation of the nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: Results from a Chinese pilot study [J]. International Journal of Neuroscience, 2014, 125(12):929-935.
- [8] Irie K, Iseki H, Okamoto S, et al. Development of the modified simple test for evaluating hand function (modified STEF): Construct, reliability, validity, and responsiveness [J]. Journal of Hand Therapy, 2017, 32(3):388-394.
- [9] 金冬梅,燕铁斌,曾海辉. Berg 平衡量表的效度和信度研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2003, 18(1):25-27.
- [10] 瓮长水,王娜,刘立明,等.三种功能性移动能力测试工具对预测老年人跌倒危险有效性的比较 [J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(2):18-22.

(下转第 257 页)