

## 司来吉兰联合多巴胺制剂对帕金森病患者的治疗效果及血清 BDNF、NGF、IGF-1 水平的影响

康乐乐<sup>1</sup>, 苗婵婵<sup>1</sup>, 高海茸<sup>2</sup>

1. 延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安 716000;

2. 延安市人民医院神经内科, 陕西 延安 716000

**【摘要】** 目的 探讨司来吉兰联合多巴胺制剂对帕金森病患者的治疗效果及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。方法 选择2018年1月至2021年1月延安大学附属医院收治的98例帕金森病患者为研究对象,按照随机数表法分为观察组和对照组各49例。对照组患者给予左旋多巴治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上联合司来吉兰治疗,两组均持续治疗2个月。比较两组患者的临床疗效,治疗前后的血清BDNF、NGF、IGF-1水平、统一帕金森氏病综合评分量表(UPDRS)评分、Berg平衡量表(BBS)评分和治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组患者的临床疗效总有效率为91.84%,明显高于对照组的73.47%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者血清BDNF、NGF、IGF-1水平均高于治疗前,观察组患者治疗后血清BDNF、NGF、IGF-1水平分别为(5.47±0.59) ng/mL、(148.71±16.03) ng/mL、(118.64±13.82) ng/mL,明显高于对照组的(4.85±0.62) ng/mL、(133.82±15.18) ng/mL、(101.02±15.54) ng/mL,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者UPDRS评分均明显低于治疗前,BBS评分均明显高于治疗前,观察组患者治疗后的UPDRS评分为(28.83±3.11)分,明显低于对照组的(34.06±3.45)分,BBS评分为(39.63±3.52)分,明显高于对照组的(30.18±3.34)分,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗期间,观察组和对照组患者的不良反应发生率分别为14.29%和10.20%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 司来吉兰联合多巴胺制剂对帕金森病可有效调节患者的血清BDNF、NGF、IGF-1水平,临床应用效果显著。

**【关键词】** 帕金森病;左旋多巴;司来吉兰;脑源性神经营养因子;神经生长因子;胰岛素样生长因子-1;疗效;不良反应

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)04-0493-04

**Therapeutic effects of selegiline combined with dopamine in the treatment of patients with Parkinson's disease and its effect on serum BDNF, NGF, and IGF-1 levels.** KANG Le-le<sup>1</sup>, MIAO Chan-*chan*<sup>1</sup>, GAO Hai-rong<sup>2</sup>. 1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the therapeutic effects of selegiline combined with dopamine in the treatment of patients with Parkinson's disease and its effect on serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). **Methods** A total of 98 patients with Parkinson's disease admitted to the Affiliated Hospital of Yan'an University from January 2018 to January 2021 were selected as subjects, which were divided into an observation group and a control group according to random number table method, with 49 patients in each group. Patients in the control group were treated with levodopa, and those in the observation group used selegiline on the basis of treatment in the control group, both for 2 months. The clinical efficacy, the serum BDNF, NGF, and IGF-1 levels, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Berg Balance Scale (BBS) scores before and after treatment, and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 73.47% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of BDNF, NGF, and IGF-1 in the two groups were higher than those before treatment, and the levels after treatment in the observation group were (5.47±0.59) ng/mL, (148.71±16.03) ng/mL, (118.64±13.82) ng/mL, which were significantly higher than (4.85±0.62) ng/mL, (133.82±15.18) ng/mL, (101.02±15.54) ng/mL of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, UPDRS scores were significantly lower in both groups than those before treatment, and BBS scores were significantly higher than those before treatment; the UPDRS score after treatment in the observation group was (28.83±3.11) points, which was significantly lower than (34.06±3.45) points of control group; BBS score was (39.63±3.52) points, which was significantly higher than (30.18±3.34) points of the

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(编号:S2020-JC-QN-1129)。

第一作者:康乐乐(1989—),女,主治医师,主要研究方向为癫痫疾病。

通讯作者:高海茸(1988—),女,主治医师,主要研究方向为神经内科,E-mail:ghr137512344@163.com。

control group; the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). During treatment, the incidence of adverse reactions was 14.29% in the observation group and 10.20% in the control group, respectively, with no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Selegiline combined with dopamine can effectively regulate the serum BDNF, NGF, and IGF-1 levels in patients with Parkinson's disease, and the clinical application is remarkable.

**【Key words】** Parkinson's disease; Levodopa; Selegiline; Brain-derived neurotrophic factor; Nerve growth factor; Insulin-like growth factor-1; Curative effect; Adverse reactions

帕金森病是临床上常见的神经系统疾病,好发于老年人群,可导致患者肢体震颤、肌肉强直、动作迟缓、步态障碍等症状,对患者的生活质量影响较大。目前的研究认为,帕金森病的病理改变主要和脑黑质多巴胺能神经元变性死亡所导致的纹状体多巴胺降低相关<sup>[1-2]</sup>。因此,多巴胺制剂是临床治疗帕金森病的常用药物,能弥补患者纹状体多巴胺的不足,起到改善临床症状的目的<sup>[3]</sup>。然而长期服用多巴胺制剂的副反应较多,且随着用药时间的延长药效可能会随之降低,总体疗效有待提升。司来吉兰属于一种单胺氧化酶B抑制剂,其对脑内多巴胺的分解有较好的抑制作用,有助于提升多巴胺水平,近年来其在帕金森病患者中的治疗也受到了较多学者的广泛关注<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究旨在观察司来吉兰联合多巴胺制剂对帕金森病患者的治疗效果,并探讨其对血清脑源性神经生长因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子

子-1 (IGF-1)水平的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2021年1月延安大学附属医院收治的98例帕金森病患者为研究对象。纳入标准:(1)经检查符合帕金森诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)病情处于早期;(3)既往未接受过相关治疗。排除标准:(1)合并心脑血管疾病、恶性肿瘤等;(2)合并其余组织器官功能障碍;(3)合并精神系统疾病、意识功能障碍等;(4)合并椎体系统损伤、肌肉萎缩、小脑功能障碍等;(5)既往有重大脑部创伤史,或接受过脑部手术;(6)合并急慢性感染。按照随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组49例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

表1 两组患者的一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, \text{例}(\%)]$

Table 1 Comparison of general data between the two groups  $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	文化程度		
		男	女			文盲	小学及初中	高中及以上
观察组	49	29 (59.18)	20 (40.82)	63.47±6.08	2.48±0.57	4 (8.16)	35 (71.43)	10 (20.41)
对照组	49	27 (55.10)	22 (44.90)	62.95±7.23	2.55±0.51	5 (10.20)	32 (65.31)	12 (24.49)
$\chi^2/t$ 值		0.167		0.385	0.641	0.427		
$P$ 值		0.683		0.701	0.523	0.808		

1.2 治疗方法 对照组患者给予左旋多巴(规格125 mg,厂家:浙江爱康礼德制药有限公司,国药准字H10970321)治疗,起始剂量为250 mg/次,3次/d,口服。持续7 d后,将剂量增加为500 mg/次,3次/d,口服。再根据耐受情况逐渐将剂量增加,每日最高剂量不超过6 g。观察组患者在对照组治疗的基础上联合司来吉兰(规格5 mg,厂家:芬兰Orion Corporation,国药准字HJ20160342),剂量5 mg/次,2次/d。两组患者均持续接受2个月的治疗。

1.3 观察指标与评价方法 (1)临床疗效:比较两组患者治疗2个月后的临床疗效,显效,统一帕金森氏病综合评分量表(UPDRS)评分降低程度 $> 50\%$ ,有效,UPDRS评分降低程度 $> 21\%$ 且 $\leq 50\%$ ,无效,UPDRS评分降低程度 $\leq 21\%$ ,或者升高;总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。(2)血清BDNF、NGF、IGF-1水平:采集两组患者治疗前、治疗2个月后的清晨空腹静脉血5 mL,使用3 000 r/min的转速离心处理,时间10 min,

提取血清液储存于低温冰箱中备检,血清BDNF、NGF、IGF-1的测定均选用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒,试剂盒由南京建成生物研究所提供。(3)UPDRS评分、Berg平衡量表(BBS)评分:比较两组患者治疗前、治疗2个月后UPDRS评分及BBS评分的变化,其中UPDRS评分主要评价患者的精神、行为、情绪、日常活动能力、运动能力等情况,分值越低则表示患者的病情越好<sup>[7]</sup>;BBS评分主要评价患者的平衡能力,总分56例,结果越高则表示患者的平衡能力越好<sup>[8]</sup>。(4)不良反应:记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS26.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 治疗后,观察组患者的临床疗效总有效率为91.84%,明显高于对照组

的 73.47%，差异具有统计学意义( $\chi^2=5.765, P=0.016<0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	49	18	27	4	91.84
对照组	49	12	24	13	73.47

2.2 两组患者治疗前后的血清 BDNF、NGF、IGF-1 水平比较 治疗后, 两组患者的血清 BDNF、

表 3 两组患者治疗前后的血清 BDNF、NGF、IGF-1 水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$ )

Table 3 Comparison of serum BDNF, NGF, and IGF-1 levels before and after treatment between the two groups ( $\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	例数	BDNF		NGF		IGF-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	4.29±0.67	5.47±0.59 <sup>a</sup>	122.48±20.17	148.71±16.03 <sup>a</sup>	87.34±16.92	118.64±13.82 <sup>a</sup>
对照组	49	4.24±0.78	4.85±0.62 <sup>a</sup>	120.73±24.55	133.82±15.18 <sup>a</sup>	88.56±15.07	101.02±15.54 <sup>a</sup>
t 值		0.340	5.071	0.386	4.721	0.377	5.931
P 值		0.734	0.001	0.701	0.001	0.707	0.001

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before treatment, \* $P<0.05$ .

表 4 两组患者治疗前后的 UPDRS 评分、BBS 评分比较( $\bar{x}\pm s, \text{分}$ )

Table 4 Comparison of UPDRS score and BBS score before and after treatment between the two groups ( $\bar{x}\pm s, \text{points}$ )

组别	例数	UPDRS 评分		BBS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	40.92±5.16	28.83±3.11 <sup>a</sup>	22.85±4.17	39.63±3.52 <sup>a</sup>
对照组	49	41.37±4.50	34.06±3.45 <sup>a</sup>	23.01±3.63	30.18±3.34 <sup>a</sup>
t 值		0.460	7.882	0.203	13.632
P 值		0.646	0.001	0.840	0.001

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before treatment, \* $P<0.05$ .

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者和对照组患者不良反应总发生率分别为 14.29%、10.20%，差异无统计学意义( $\chi^2=0.380, P=0.538>0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心呕吐	口干	直立性低血压	不自主运动	总发生率(%)
观察组	49	3	1	1	2	14.29
对照组	49	2	1	1	1	10.20

### 3 讨论

帕金森病在临床上较为常见, 该病的发生原因主要是由于脑内黑质多巴胺神经元出现退变, 导致纹状体区域的多巴胺递质减少、多巴胺和乙酰胆碱递质之间的平衡被打破等所致, 患者发病后会呈现震颤、肌肉强直等一系列症状, 给患者自身、家庭、社会均能带来较大负担<sup>[9-10]</sup>。

多巴胺制剂是帕金森病患者的首选治疗药物, 其中最为常用的则是左旋多巴, 对帕金森病患者的运动障碍有较好的改善作用<sup>[11-12]</sup>。但左旋多巴也存在着起

效时间慢、作用时间短、长期服用不良反应较多等缺点。司来吉兰作为一种选择性的 B 型单胺氧化酶不可逆抑制剂, 可对多巴胺的分解过程产生抑制作用, 产生保护神经元的作用。相关研究显示, 在常规治疗基础上, 联合司来吉兰治疗帕金森病患者, 能更有效缓解患者的精神行为症状、认知障碍, 同时能积极改善睡眠质量, 提升总体疗效<sup>[13]</sup>。赵磊等<sup>[14]</sup>研究中也发现, 和单独使用左旋多巴的患者相比, 联合司来吉兰治疗的患者临床疗效总有效率高达 94.12%, 且能更好地改善患者跌倒评分、平衡能力以及总体生活质量, 具有较好的应用前景。

2.3 两组患者治疗前后的 UPDRS 评分、BBS 评分比较 治疗后, 两组患者的 UPDRS 评分明显低于治疗前, BBS 评分明显高于治疗前, 且观察组患者治疗后的 UPDRS 评分明显低于对照组, BBS 评分明显高于对照组, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 4。

血清神经生物标志物有助于评价帕金森认知功能及病情程度。BDNF、NGF 均属神经营养家族的重要成员, 其中 BDNF 对神经元的存活、生长等过程具有保护作用, 且对黑质多巴胺能神经元的减少具有抑制效果; NGF 则对神经元的生长发育具有促进作用, 若其表达降低, 则代表神经系统出现损伤; IGF-1 是一种多功能的细胞增殖调控因子, 对细胞的增殖、分化可产生促进效应, 在中枢神经系统中, 神经元、胶质细胞均能分泌 IGF-1。帕金森患者由于神经元的损伤, 通常 BDNF、NGF、IGF-1 的表达降低, 通过积极提高其表达, 在修复神经系统损伤中有重要意义<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示, 采用司来吉兰联合左旋多巴治疗的患者中, 血清 BDNF、NGF、IGF-1 均得到明显升高, 同时 UPDRS 评分、BBS 评分的改善程度也优于单独使用左旋多巴的患者, 临床疗效总有效率高达 91.84%, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。通过分析, 司来吉兰对多巴胺的代谢过程具有抑制作用, 对神经元

起到修复作用,从而提升血清 BDNF、NGF、IGF-1 水平的表达,此外,司来吉兰可代谢生成苯丙胺衍生物,提升神经元摄取多种神经递质的能力,积极提高神经标志物的表达。联合应用司来吉兰能抑制突出多巴胺的再摄取过程,令多巴胺的作用时间延长,同时加强左旋多巴的利用率,协同增进疗效,进一步提升脑内多巴胺浓度,积极促进帕金森患者病情改善,提高临床疗效。

本研究结果还显示,两组患者治疗期间不良反应发生率分别为 14.29%和 10.20%,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),显示出司来吉兰在提高疗效的同时,不会增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

综上所述,司来吉兰联合多巴胺制剂对帕金森病患者的治疗效果明显,可有效调节血清 BDNF、NGF、IGF-1 水平,缓解病情,且未增加不良反应发生率,安全性较好。然而本研究也存在不足,例如所纳入的患者均是病情早期,司来吉兰是否对病情中晚期患者的运动并发症、非运动症状有治疗作用尚不明确,且研究时间较短,仅观察了 2 个月的治疗效果,针对更长期的疗效及安全性方面也有待持续研究。

#### 参考文献

- [1] Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(5): 785-791.
- [2] Xu DF, Lei Y, Xia J, et al. Diagnosis and imaging findings of Parkinson's disease [J]. *Hainan Medical Journal*, 2018, 29(3): 381-384.  
许东峰, 雷益, 夏军, 等. 帕金森病的诊断及影像学表现[J]. *海南医学*, 2018, 29(3): 381-384.
- [3] Mi WJ, Chang L. Effect of levodopa combined with carbaratin on cognitive impairment, motor function and balance function in Parkinson's disease [J]. *J Clin Res*, 2021, 38(2): 278-281.  
弥婉军, 畅琳. 左旋多巴联合卡巴拉汀对帕金森患者认知障碍、运动功能和平衡功能的影响[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(2): 278-281.
- [4] Li JR, Li YF, Liu ZH, et al. Efficacy and safety of selegiline for Parkinson's disease: a reevaluation of systematic reviews [J]. *China Pharmacy*, 2021, 32(24): 3031-3038.  
李佳芮, 李燕飞, 刘泽辉, 等. 司来吉兰治疗帕金森病有效性及安全性的系统评价再评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 3031-3038.
- [5] Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M. Rasagiline and selegiline modulate mitochondrial homeostasis, intervene apoptosis system and mitigate  $\alpha$ -synuclein cytotoxicity in disease-modifying therapy for Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(2): 131-147.
- [6] Parkinson's Disease and Movement Disorder Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association, and Parkinson's Disease and Movement Disorder Specialty of Neurophysicians Branch of Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 Edition) [J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(4): 268-271.  
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.
- [7] Wu J, Jia JP, Cui LY, et al. *Neurology* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2010: 392-395.  
吴江, 贾建平, 崔丽英, 等. *神经病学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 392-395.
- [8] Domino G, Hannah MT. Measuring effective functioning in the elderly: an application of Erikson's theory [J]. *J Pers Assess*, 1989, 53(2): 319-328.
- [9] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 795-808.
- [10] Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): 27-42.
- [11] Xu B, Wu Y. The effects of rivastigmine combined with levodopa on EEG and dopamine transporter in Parkinson's patients [J]. *Stroke Nervo Dis*, 2020, 27(2): 189-192.  
徐波, 吴勇. 卡巴拉汀联合左旋多巴对帕金森病患者脑电图及多巴胺转运体的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(2): 189-192.
- [12] Picillo M, Phokaewvarangkul O, Poon YY, et al. Levodopa versus dopamine agonist after subthalamic stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3): 672-680.
- [13] Wang Y, Xu B, Zhou J, et al. Effects of selegiline combined with pramipexole on behavioral and psychological symptoms cognitive disorders and ADL of patients with Parkinson's disease complicated with sleep disorders [J]. *Hebei Medicine*, 2019, 25(7): 1078-1081.  
王阳, 徐冰, 周进, 等. 司来吉兰联合普拉克索对帕金森病合并睡眠障碍患者精神行为症状认知障碍及日常生活能力的影响[J]. *河北医学*, 2019, 25(7): 1078-1081.
- [14] Zhao L, Jing XJ, Jiang SJ. Selegiline combined with levodopa in the treatment of Parkinson's disease: 51 cases [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2022, 26(2): 406-409.  
赵磊, 荆晓娟, 蒋世杰. 司来吉兰联合左旋多巴治疗帕金森病 51 例[J]. *安徽医药*, 2022, 26(2): 406-409.
- [15] Zhong H, Wang T. Research progress of brain-derived neurotrophic factor in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Hainan Medical Journal*, 2018, 29(19): 2781-2784.  
钟花, 王瑛. 脑源性神经营养因子在帕金森病治疗中的研究进展[J]. *海南医学*, 2018, 29(19): 2781-2784.
- [16] Zhao L, Li HY, Wang SX. Correlation between the expression of miR-543-3p and miR-124 in serum and the levels of IGF-1, BDNF and NGF in patients with Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2021, 19(10): 1748-1751.  
赵利, 李海燕, 王书霞. 帕金森病患者血清 miR-543-3p、miR-124 表达与 IGF-1、BDNF、NGF 水平的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(10): 1748-1751.

(收稿日期:2022-05-18)