

银杏内酯注射液联合多巴丝肼和普拉克索对帕金森病患者的临床疗效

陈 媛¹, 林尤斌¹, 桂树虹¹, 梁 慧¹, 滕海英^{2*}
(1. 海南省人民医院, 海南 海口 570311; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: **目的** 探讨银杏内酯注射液联合多巴丝肼和普拉克索对帕金森病患者的临床疗效。**方法** 80 例患者随机分为观察组和对照组, 每组 40 例, 对照组给予多巴丝肼和普拉克索, 观察组在对照组基础上加用银杏内酯注射液, 疗程 3 个月。检测临床疗效、血清软骨糖蛋白 39 (YKL-40)、肝 X 受体 β (LXR β)、人帕金森蛋白 7 (PARK7)、统一帕金森氏病评分量表 (UPDRS)、Hoehn-Yahr 分期、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组 YKL-40、PARK7、UPDRS 评分、Hoehn-Yahr 分期低于对照组 ($P<0.05$), LXR β 水平更高 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 银杏内酯注射液联合多巴丝肼和普拉克索可有效调节帕金森病患者血清 YKL-40、LXR β 、PARK7 水平, 促进疾病恢复, 值得临床应用和推广。

关键词: 银杏内酯注射液; 多巴丝肼; 普拉克索; 帕金森病

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)05-1204-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.05.019

Clinical effects of Ginkgolides Injection combined with dopazide and pramipexolein on patients with Parkinson's disease

CHEN Yuan¹, LIN You-bin¹, GUI Shu-hong¹, LIANG Hui¹, TENG Hai-ying^{2*}
(1. Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 2. The First Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the clinical effects of Ginkgolides Injection combined with dopazide and pramipexolein on patients with Parkinson's disease.**METHODS** Eighty patients were randomly assigned into control group (40 cases) for 3-month administration of dopazide and pramipexolein, and observation group (40 cases) for 3-month administration of Ginkgolides Injection combined with dopazide and pramipexolein. The changes in clinical efficacy, serum cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), liver X receptor β (LXR β), human Parkinson protein 7 (PARK7), unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), Hoehn-Yahr stage and incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). After the treatment, the observation group displayed lower YKL-40, PARK7, UPDRS score and Hoehn-Yahr stage than the control group ($P<0.05$), along with higher LXR β level ($P<0.05$). No significant difference in incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the patients with Parkinson's disease, Ginkgolides Injection combined with dopazide and pramipexolein can effectively regulate serum YKL-40, LXR β and PARK7 levels, and promote disease recovery, which is worth of clinical application and popularization.

KEY WORDS: Ginkgolides Injection; dopazide; pramipexolein; Parkinson's disease

收稿日期: 2019-07-25
作者简介: 陈 媛 (1984—), 女, 副主任医师, 研究方向为慢性非传染性疾病控制。E-mail: 240911174@qq.com
* 通信作者: 滕海英 (1982-), 男, 副主任医师, 研究方向为脑血管疾病。E-mail: dongmeiyang0@163.com
网络出版日期: 2019-09-19
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20190919.1126.002.html>

帕金森病是一种临床上常见的神经系统退行性疾病,好发于中老年人群,发病率随着年龄增加而增加,患者患病后可出现肌肉强直、动作缓慢、静止性震颤、运动功能障碍等症状,严重影响生活质量。其发病机制目前仍不明确,一般认为与炎症反应、神经细胞凋亡之间存在密切联系,其中血清人软骨糖蛋白 39 (YKL-40)、肝 X 受体 β (LXR β)、人帕金森蛋白 7 (PARK7) 在此过程中发挥着重要作用^[1-2]。

药物是临床治疗帕金森病的首选方案,第一考虑多巴胺制剂,但单独用药疗效欠佳;普拉克索作为新一代多巴胺受体激动剂,可直接对多巴胺受体产生刺激作用,从而调节患者运动功能^[3]。近年来大量报道显示,银杏叶提取物制剂有助于提高脑能量代谢,具有较好的神经保护效应^[4-5]。因此,本研究探讨银杏内酯注射液联合多巴丝肼和普拉克索对帕金森病患者的临床疗效,并分析联合用药对血清 YKL-40、LXR β 、PARK7 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择海南省人民医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月接诊的 80 例帕金森病患者,随机数表法分为观察组和对照组,每组 40 例。纳入标准为①参照《中国帕金森病治疗指南(第三版)》^[6],出现行动迟缓、静止性震颤等症状,排除非典型帕金森病样症状;②近 2 个月内未接受过相关系统治疗;③患者及家属签署知情同意书。排除标准为①经 CT、MRI 等检查,排除由脑梗死、脑出血、脑部肿瘤、脑积水、脑炎等所诱发的脑部认知功能障碍;②既往有脑部重大创伤、手术史;③合并椎体系统损伤、小脑功能障碍、肌肉萎缩等;④合并精神疾病;⑤合并乙型肝炎、艾滋病等传染性疾病;⑥近期使用过 SSRI 类抗抑郁药、三环类抗抑郁药、华法林等;⑦对研究药物有禁忌症。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=40$)
Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

组别	[性别(男/女)]/例	年龄/岁	病程/年
观察组	25/15	61.73 $\pm$ 7.84	5.53 $\pm$ 1.68
对照组	23/17	62.02 $\pm$ 7.19	5.65 $\pm$ 1.47

1.2 治疗手段 2 组均给予多巴丝肼片 (0.25 g, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H10930198),

初始剂量 0.125 g, 3 次/d, 根据症状变化情况逐渐调整剂量, 每天不超过 0.75 g, 对照组联合普拉克索 (德国 Boehringer Ingelheim 公司, 国药准字 J20150017, 0.75 mg), 初始剂量每天 0.375 mg, 分 3 次, 根据症状变化情况逐渐调整剂量, 每天不超过 0.75 mg, 连续 3 个月; 观察组在对照组基础上加用银杏内酯注射液 (成都百裕制药股份有限公司, 国药准字 Z20110035, 2 mL), 取 10 mL 加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注, 1 次/d, 连续 14 d, 以 1 个月为 1 个疗程, 连续 3 个疗程。

1.3 指标检测 ①采集 2 组治疗前、治疗 3 个月后清晨空腹静脉血各 5 mL, 3 500 r/min 离心 15 min 后, 提取上层清液保存于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻箱中, 血清 YKL-40、LXR β 、PARK7 水平均采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 试剂盒 (武汉博士德生物技术有限公司) 检测; ②应用统一帕金森氏病评分量表 (UPDRS)^[7], 其中 UPDRS I 评价精神、行为和情绪 (4 个项目), UPDRS II 评价日常生活活动 (13 个项目), UPDRS III 评价运动检查 (14 个项目), 每部分各项目计分 0~5 分, 得分越高, 每部分结果越差; ③记录 Hoehn-Yahr 分期^[8]变化, 其中 I 级表示身体单侧受到影响, 肢体功能衰退程度很小, II 级表示身体中线或双侧受到影响, 但未出现平衡功能障碍, III 级表示出现直立位反射症状, 肢体功能对日常生活有影响, 但可过独立生活, IV 级表示无活动能力, 但仍可自己站立、走路, V 级表示需卧床或借助轮椅活动; ④不良反应。

1.4 疗效评定 于治疗 3 个月后, 根据 UPDRS 量表 I ~ III 部分的总分评价临床疗效, 疗效指数 = [(治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分] $\times$ 100%, 其中结果 $\geq 50\%$ 为显效, 20% ~ 49% 为有效, 低于 20% 为无效。总有效率 = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析 通过 SPSS 18.0 软件进行处理, 正态分布计量资料采用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2 YKL-40、LXR β 、PARK7 水平 治疗后, 2 组 YKL-40、PARK7 水平降低 ($P<0.05$), LXR β

表 2 2 组临床疗效比较 [例 (%) , n=40]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%) , n=40]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	12(30.00)	24(60.00)	4(10.00)	36(90.00) *
对照组	6(15.00)	22(55.00)	12(30.00)	28(70.00)

注:与对照组比较, * P<0.05。

表 3 2 组 YKL-40、LXRβ、PARK7 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, n=40)

Tab. 3 Comparison of YKL-40, LXRβ and PARK7 levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=40)

组别	YKL-40/(ng·mL ⁻¹)		LXRβ/(pg·mL ⁻¹)		PARK7/(μg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.74±0.69	2.91±0.43 * #	17.84±2.62	30.23±4.51 * #	35.68±5.71	13.71±1.89 * #
对照组	4.60±0.81	3.52±0.60 *	17.29±3.02	25.07±3.88 *	36.02±5.18	22.42±3.03 *

注:与同组治疗前比较, * P<0.05;与对照组治疗后比较, # P<0.05。

表 4 2 组 UPDRS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, n=40)

Tab. 4 Comparison of UPDRS scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=40)

组别	UPDRS I /分		UPDRS II /分		UPDRS III /分		总分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.45±1.89	4.27±0.79 * #	18.25±3.40	9.75±2.02 * #	33.18±4.72	22.01±2.42 * #	58.88±7.47	36.03±3.47 * #
对照组	7.33±2.30	5.50±1.36 *	17.96±3.89	12.68±2.85 *	33.06±5.10	27.43±3.59 *	58.35±8.02	45.61±4.80 *

注:与同组治疗前比较, * P<0.05;与对照组治疗后比较, # P<0.05。

2.4 Hoehn-Yahr 分期 采用秩和检验进行分析。学意义 (P>0.05); 治疗后, 观察组与对照组比
治疗前, 2 组 Hoehn-Yahr 分期比较, 差异无统计 较, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 5。

表 5 2 组 Hoehn-Yahr 分期比较 [例 (%) , n=40]

Tab. 5 Comparison of Hoehn-Yahr stages between the two groups [case (%) , n=40]

组别	治疗前					治疗后				
	I 期	II 期	III 期	IV 期	V 期	I 期	II 期	III 期	IV 期	V 期
观察组	3(7.50)	15(37.50)	14(35.00)	6(15.00)	2(5.00)	10(25.00)	22(55.00)	5(12.50)	1(2.50)	2(5.00)
对照组	4(10.00)	14(35.00)	15(37.50)	4(10.00)	3(7.50)	5(12.50)	19(47.50)	9(22.50)	4(10.00)	3(7.50)

2.5 不良反应发生率 治疗期间, 2 组均无血液、 发生率比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 见
淋巴系统损伤等严重不良反应, 其余轻微不良反应 表 6。

表 6 2 组不良反应发生率比较 [例 (%) , n=40]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%) , n=40]

组别	胃肠道不适	嗜睡	头晕头痛	视觉异常	厌食	总发生
观察组	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	10(25.00)
对照组	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	9(22.50)

3 讨论

在我国 65 岁以上人群中, 帕金森病患病率约为 1% ~ 2% [9], 目前大多认为该疾病和炎症反应、神经细胞的凋亡等相关。其中, YKL-40 可大量表达于巨噬细胞, 具有促进细胞趋化、迁移、粘附、加重炎症反应等作用, 在帕金森病患者中有大量表达, 参与认知功能损伤 [10-11]; LXRβ 在机体神经发育、炎症反应、脂质代谢中均有重要参与, 其缺失或表达量降低可明显加重神经退行性病变程度, 故使用相关激动剂在预防该疾病中有重要价值, 可调节其行为、认知障碍 [12-13]; PARK7 表达和帕金森

病早期发作有密切联系, 主要发挥抗氧化应激、蛋白水解酶作用, 而且它随着疾病加重可借助氧化应激途径发生活化, 出现大量表达 [14]。

左旋多巴制剂是治疗帕金森病的常用药物, 可补充脑内多巴胺, 促进神经功能恢复, 但在脑外也可迅速脱羧产生多巴胺, 可能会降低在血脑屏障中的疗效, 同时长期用药容易产生耐药性 [15-16]。普拉克索近年来也用于帕金森病的治疗, 与多巴胺制剂联用后可提高疗效, 并可直接对多巴胺 2 受体产生直接刺激作用而提高其激动性 [17]。银杏内酯注射液主要成分包括银杏内酯 A、B、C, 白果内

酯等，具有活血化瘀、舒经通脉等疗效，在治疗脑卒中、脑出血等疾病中均得到满意疗效，可提高患者运动、认知功能^[18-19]；黄建等^[20]指出，银杏叶提取物中银杏内酯 B 具有明显的神经保护作用，并可拮抗帕金森病小鼠右旋谷氨酸兴奋毒性，调节神经功能。

本研究发现，联合银杏内酯注射液治疗后血清 YKL-40、LXR β 、PARK7 水平改善程度较单用多巴丝肼和普拉克索（对照组）更优异，可能是由于其所含的有效成分具有抗炎、抗氧化应激、抗神经细胞凋亡等作用，并可保护星形胶质细胞，从而减少机体炎症指标及氧化应激大量表达，缓解神经元损伤；临床疗效、UPDRS 评分、Hoehn-Yahr 分期与对照组相比有明显差异，进一步显示出其良好的神经保护作用，有助于促进患者肢体功能恢复；但 2 组 Hoehn-Yahr 分期 V 期在治疗后均无明显改善，可能是此时患者已处于疾病晚期，对药物反应性较差相关。帕金森病作为一种慢性进展性疾病，不同患者进展程度也有所差异，故临床上仍需进行早期筛查，并尽早开展相关治疗，以期最大程度延缓疾病进展。

综上所述，银杏内酯注射液联合多巴丝肼和普拉克索可有效调节帕金森病这血清 YKL-40、LXR β 、PARK7 水平，促进疾病恢复，值得临床应用和推广。

参考文献：

[1] Batista K, Costa B, Pablo I, *et al.* Analysis of Olig2 and YKL-40 expression: a clinicopathological/immunohistochemical study for the distinction between subventricular zone II and III glioblastomas[J]. *Folia Neuropathol*, 2016, 54(1): 31-39.

[2] 梁培日, 吴亚丹, 林慧怡, 等. 帕金森病患者血清 YKL-40 水平变化及其对患者病情的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(2): 427-429.

[3] Zhao H X, Ning Y, Cooper J, *et al.* Indirect comparison of ropinirole and pramipexole as levodopa adjunctive therapy in advanced Parkinson's disease: A systematic review and network Meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(6): 1252-1265.

[4] 姜晓旭, 孙世晓. 银杏叶提取物与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(2): 69-70.

[5] 李淑琴, 朱嘉宝, 武宇洲. 银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(1): 76-81.

[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

帕金森病治疗指南（第三版）[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433.

[7] Marinus J, Visser M, Stiggelbout A M, *et al.* A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(3): 388-395.

[8] Kataoka H, Tanaka N, Saeki K, *et al.* Low frontal assessment battery score as a risk factor for falling in patients with Hoehn-Yahr Stage III Parkinson's disease: a 2-year prospective study [J]. *Eur Neurol*, 2013, 71(3-4): 187- 192.

[9] 刘疏影, 陈 彪. 帕金森病流行现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.

[10] Çiledag A, Akın Kabalak P, Çelik G, *et al.* High serum YKL-40 level is associated with poor prognosis in patients with lung cancer[J]. *Tuberk Toraks*, 2018, 66 (4): 273-279.

[11] 庞 敏, 李元民, 周立祥, 等. 帕金森病患者血清 YKL-40、IL-6 水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2016, 56 (15): 71-72.

[12] 陈莉莉, 杨雪梅, 谌贝贝, 等. 肝 X 受体激活对全脑缺血/再灌注小鼠海马神经干细胞增殖及认知功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 185-190.

[13] 施静静, 刘 毅, 陈 涛, 等. 帕金森病人血清分化型胚胎软骨表达基因 1 和肝 X 受体 β 水平的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(10): 1371-1373.

[14] 孟 洁, 张月琪, 孟云霞, 等. 帕金森病和肿瘤的分子机制相关性研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43 (11): 1523-1526.

[15] Oad MA, Miles A, Lee A, *et al.* Medicine administration in people with Parkinson's disease in New Zealand: An interprofessional, stakeholder-driven online survey [J]. *Dysphagia*, 2019, 34(1): 119-128

[16] Baek J S, Tee J K, Pang Y Y, *et al.* Improved bioavailability of levodopa using floatable spray-coated microcapsules for the management of Parkinson's disease[J]. *Neuromolecular Med*, 2018, 20(2): 262-270.

[17] Patricio F, Parra I, Martínez I, *et al.* Effectiveness of fragment C domain of tetanus toxin and pramipexole in an animal model of Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35 (3): 699-710.

[18] Liu D, Galvanin F, Yu Y. Formulation screening and freeze-drying process optimization of Ginkgolide B Lyophilized Powder for Injection [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19 (2): 541-550.

[19] 雷建明, 钟雪华, 华国操, 等. 银杏内酯注射液联合阿司匹林治疗缺血性脑卒中的临床观察[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(3): 234-236.

[20] 黄 建, 刘之荣. 银杏内酯 B 的神经保护作用及机制研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(6): 559-562.