

• 临床观察 •

神经节苷脂 GM1 在帕金森氏病症状波动治疗中的应用

高聪 蒲蜀湘 杨宁

[摘要] 目的 探讨神经节苷脂 GM1 治疗帕金森氏病(PD)的疗效和安全性。方法 对 33 例长期服用左旋多巴等治疗帕金森氏病药物后出现症状波动的患者,加用神经节苷脂 GM1 100 mg/d,静脉滴注,每日 1 次,疗程 4 周。分别在 GM1 治疗后 2、3、4 周对患者进行帕金森病统一评分量表(UPDRS)运动评分及日常生活活动能力(ADL)评分,并观察治疗期间药物的毒副作用。结果 33 例 PD 患者在 GM1 治疗后 2、3、4 周 UPDRS 运动评分分别为(23.5±8.9)、(22.8±8.3)和(22.5±9.1),与治疗前(36.7±10.2)比较,均有非常显著性差异($P<0.01$);ADL 评分分别为(21.4±10.9)、(20.3±9.5)和(20.6±10.2),与治疗前(30.5±12.1)比较,亦均有非常显著性差异($P<0.01$)。但治疗 2、3、4 周的 UPDRS 运动评分或 ADL 评分两两比较,无显著性差异($P>0.05$)。治疗期间没有观察到明显的毒副作用。结论 对长期服用左旋多巴出现症状波动或疗效减退的 PD 患者,加用 GM1 治疗,能在一定程度上改善患者的运动功能和日常生活能力。

[关键词] 帕金森氏病;左旋多巴;神经节苷脂 GM1

Application of GM1 ganglioside in Parkinson's disease with motor fluctuations GAO Cong, PU Shu-xiang, YANG Ning. Department of Neurology, the Second Hospital Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong, China

[Abstract] Objective To evaluate the safety and efficacy of GM1 ganglioside treatment for persons with Parkinson's disease. Methods 33 Parkinson's disease patients with a fluctuating response to levodopa received 100 mg GM1 ganglioside (used as add-on agent to the previous medication regimen) daily. Unified Parkinson's disease Rating scale (UPDRS) motor score and Activities of Daily Living (ADL) score were measure before and 2, 3 or 4 weeks after treatment. The side-effect of GM1 during treatment were observed. Results After 2, 3, 4 weeks of treatment, There was significant improvement in patients with GM1 treatment on the UPDRS motor scores were (23.5±8.9), (22.8±8.3) and (22.5±9.1) respectively, which was improved compared with that before (36.7±10.2) ($P<0.01$). The ADL portion of the UPDRS at these time were (21.4±10.9), (20.3±9.5) and (20.6±10.2) respectively, also showed significant improvement compared with the baseline (30.5±12.1) ($P<0.01$). However, there was no significant difference between the scores that measured at the time spots 2 weeks after treatment. No side-effect had been observed. Conclusion GM1 ganglioside can improve neurologic function significantly in PD patients with fluctuating response to levodopa.

[Key words] Parkinson's disease; levodopa; GM1 ganglioside

中图分类号:R742.5 文献标识码:B 文章编号:1006-9771(2005)07-0580-02

[本文著录格式] 高聪,蒲蜀湘,杨宁.神经节苷脂 GM1 在帕金森氏病症状波动治疗中的应用[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):580-581.

帕金森氏病(PD)是一种进行性、神经系统变性疾病。在 PD 早期,多巴胺前体左旋多巴联合多巴胺脱羧酶抑制剂疗法能有效改善大多数患者的功能缺损和生活质量。然而,许多患者对左旋多巴的治疗反应随时间而衰减,剂量依赖的副作用如运动障碍和幻觉等也限制了左旋多巴的效用。自 1999 年起,我们对长期服用左旋多巴出现症状波动(疗效的减退或剂末恶化及“开关”现象)的 PD 患者加用单唾液酸神经节苷脂(GM1)治疗。报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 1999 年 1 月~2002 年 4 月因长期服用左旋多巴等药物后出现症状波动而在本院住院的原发性 PD 患者 33 例,其中男 22 例,女 11 例;年龄 42~76 岁,平均(57.5±14.2)岁;病程 4~13 年,平均(6.2±4.7)年。入组进行 GM1 治疗前,患者均已进行剂量调整并且服用稳定剂量的包括左旋多巴

在内的抗 PD 药物 4 周以上,仍具有 PD 两种或以上典型临床表现(静止性震颤、强直或运动不能等),按改良的 Hoehn-Yahr 分级法,病情 II 级 11 例,III 级 12 例,IV 级 10 例;帕金森病统一评分量表(UPDRS)^[1]运动评分(1 周内进行 2 次评定,取均值)14~48,平均(36.7±10.2),日常生活活动能力(ADL)评分 20~41,平均(30.5±12.1);左旋多巴用量(493±248) mg/d,用药情况:左旋多巴加多巴脱羧酶抑制剂(复合多巴)20 例,复方多巴加抗胆碱能药或金刚烷胺等 13 例。

1.2 方法 在原治疗方案的基础上,加用 GM1(商品名:施捷因)100 mg/d,静脉滴注,每日 1 次,疗程 4 周。分别在 GM1 治疗后 2、3、4 周对患者进行 UPDRS 运动评分及 ADL 评分。在此基础上,计算改善率。

$$\text{改善率} = \frac{\text{治疗前得分} - \text{治疗后得分}}{\text{治疗前得分}} \times 100$$

改善率<20%者为稍有改善,20%~50%为明显改善,>50%为显著改善,治疗前后得分相同者为无效,治疗后分数增加者为恶化。观察并记录药物的毒副作用,每周查血常规、尿常规及血液生化各 1 次。

作者单位:510260 广东广州市,广州医学院第二附属医院神经内科。作者简介:高聪(1958-),女,河北沧县人,主任医师,主要研究方向:神经病学、神经变性疾病。

1.3 统计学方法 采用秩和检验中随机区组设计资料的两两比较法。

2 结果

患者在 GMI 治疗后 2、3、4 周 UPDRS 运动评分分别为 (23.5 ± 8.9) 、 (22.8 ± 8.3) 和 (22.5 ± 9.1) , 与治疗前 (36.7 ± 10.2) 比较, 均有非常显著性差异 ($P < 0.01$), 但治疗后 2、3、4 周的运动评分两两比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$); ADL 评分分别为 (21.4 ± 10.9) 、 (20.3 ± 9.5) 和 (20.6 ± 10.2) , 与治疗前 (30.5 ± 12.1) 比较, 均有非常显著性差异 ($P < 0.01$), 但治疗后 2、3、4 周后 ADL 评分两两比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

用药 4 周后, 33 例患者中显著改善 10 例, 明显改善 18 例, 稍有改善 5 例。

治疗期间没有观察到明显的毒副作用, 血生化、血常规、尿常规与加用 GMI 治疗前无明显改变。未见有皮疹出现或发生吉兰-巴雷综合征。

3 讨论

长期应用左旋多巴后, PD 患者常出现药物疗效的减退或症状波动。神经节苷脂是含唾液酸的糖神经鞘脂, 存在于哺乳类动物细胞膜, 神经系统中含量尤其丰富, 是神经细胞膜的组成成分, 在神经发生、生长、分化过程中起必不可少的作用; 神经节苷脂对于损伤后的神经修复也非常重要, 具有促进神经再生、促进神经轴突生长和突触形成、恢复神经支配功能; 改善神经传导、促进脑电活动及其它神经电生理指标的恢复等作用。GMI 是最重要的神经节苷脂之一, 除具有上述神经节苷脂的共同作用外, 还可以通过维持中枢神经细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性, 起到维持细胞内外离子平衡、减轻神经细胞水肿、防止细胞内 Ca^{2+} 积聚的作用; GMI 可以对抗兴奋性氨基酸的神经毒性作用, 减少自由基对神经细胞的损害等^[2-5]。国外已有将 GMI 用于治疗 PD 的报道^[6-7]。

我们对长期使用左旋多巴出现症状波动的 PD 患者加用 GMI 治疗, 结果显示 2 周后多数患者的病情均得到显著改善, 且未观察到严重的毒副作用的发生, 与国外报道相类似, 说明 GMI 治疗 PD 是有效和安全的。

GMI 治疗 PD 的机制尚不十分清楚。外源性 GMI 可被脑摄取, 渗透入神经元细胞, 结合到胞浆和细胞内膜, 经过广泛的代谢加工而起作用^[8-9]。研究表明, GMI 可增加受损后残存神经元的神经递质的合成与释放, 并加强或摹仿多种内源性神经营养因子的作用或增强其表达, 而这些神经营养因子对黑质纹状体多巴胺能神经联系的形成和维持可能是至关重要的。在 PD 患者观察到的治疗作用可能是由 GMI 激发的一种亲神经

或促生长反应和/或由残存的多巴胺能神经元功能增强所致的症状性效应。尽管 GMI 能改善 PD 患者运动功能的多个方面, 但强直和运动迟缓对这种治疗的反应较震颤更好。由于运动迟缓及强直更可能是黑质纹状体多巴胺能功能失调的直接结果, 故这些方面的改善提示 GMI 也许影响黑质纹状体通路的状态^[7]。

由于 GMI 价格昂贵, 我们使用的剂量低于国外报道^[6-7]。从本研究结果来看, 这一剂量是有效的, 但对于 PD 患者 GMI 的最适剂量是多少尚有待进一步研究。由于经济条件所限, 本研究只进行了短期(4 周)的临床研究观察, 远期疗效和安全性亦还需进行长期的观察研究。

[参考文献]

- [1] 罗毅. 帕金森病诊断标准及评分[J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19(6): 325 - 328.
- [2] Nobile-Orazio E, Carpo M, Scarlato G. Gangliosides, Their role in clinical neurology[J]. Drugs, 1994, 47(4): 576 - 585.
- [3] Avrova NF, Victorov LV, Tyurin VA, et al. Inhibition of glutamate-induced intensification of free radical reaction by gangliosides: possible role in their protective effect in rat cerebellar granule cell and brain synaptosome[J]. Neurochem Res, 1998, 23(7): 945 - 952.
- [4] Hick D, Heidinger V, Mohand-Said S, et al. Growth factors and gangliosides as neuroprotective agent in excitotoxicity and ischemia[J]. Gen Pharmacol, 1998, 30(3): 265 - 273.
- [5] Ferrari G, Greene LA. Promotion of neuronal survival by GMI ganglioside: Phenomenology and mechanism of action[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 845: 263 - 273.
- [6] Schneider JS, Roehlting DP, Rothblat EL, et al. GMI ganglioside treatment of Parkinson's disease: an open pilot study of safety and efficacy[J]. Neurology, 1995, 45(6): 1149 - 1154.
- [7] Schneider JS, Roehlting DP, Mancall EI, et al. Parkinson's disease: Improved function with GMI ganglioside treatment in a randomized Placebo controlled study[J]. Neurology, 1998, 50(6): 1630 - 1636.
- [8] Ballato P, Milan F, Toffano G. Disposition of exogenous titanium-labeled Momoisialoganglioside in the rat[J]. Clin Trial J, 1989, 26: 39 - 48.
- [9] Tettamanti G, Venerando B, Roberti S, et al. The fate exogenously administered brain ganglioside[A]. In: Reppert MM, Gorio A. Gangliosides in neurological and neuromuscular function, Development and repair[C]. New York: Raven Press, 1981. 225 - 240.

(收稿日期: 2005-04-04)