

论 著

基于fMRI评价胰高血糖素样肽-1联合奥匹卡朋、左旋多巴治疗帕金森病的临床价值*

白管兵 潘 波 潘 娜*
空军军医大学空军第九八六医院神经内科
(陕西 西安 710054)

【摘要】目的 研究基于功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)评价胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)皮下注射联合奥匹卡朋、左旋多巴对帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者中的应用价值。方法 选取2020年2月至2023年2月期间在我院就治的198例PD患者,应用随机分组法分为观察组和对照组,各99例。对照组采用口服奥匹卡朋、左旋多巴治疗,观察组在此基础上采用皮下注射GLP-1治疗。治疗6个月后,比较2组患者的fMRI表现、临床症状改善情况、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、和不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组10m折返运动试验时间短于对照组,统一帕金森病评定量表第3部分(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS III)评分、帕金森病非运动症状量表(non-motor Symptoms Scale, NMSS)评分明显低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组GFAP水平明显低于对照组($P<0.05$),EGF水平高于对照组($P<0.05$);经Post-Hoc检验显示,与对照组相比,观察组患者右侧额中回、左侧额中回、右侧后扣带回ALFF值降低,右侧小脑后叶、左侧楔状叶ALFF值升高($P<0.05$);治疗期间,2组患者不良反应发生不具一般可比性($P>0.05$)。结论 GLP-1皮下注射联合奥匹卡朋+左旋多巴治疗PD患者安全性良好,能够显著改善患者运动功能、非运动症状,有效调节血液生物标志物EGF和GFAP, fMRI结果也显示可能通过改善脑区功能来改善其临床症状。

【关键词】 帕金森; 胰高血糖素样肽-1; 皮下注射; 奥匹卡朋; 左旋多巴; 生物标志物
【中图分类号】 R322.8
【文献标识码】 A
【基金项目】 解放军空军后勤科研 基金项目(CKJ17J019)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.007

Evaluation of the Clinical Value of Glucagon-like Peptide 1 Combined with Opicapone and Levodopa in Treating Parkinson's Disease Based on fMRI*

BAI Guan-bing, PAN Bo, PAN Na*.
Department of Neurology, Air Force Medical University Air Force 986 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

ABSTRACT
Objective To study the application value of subcutaneous injection of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) combined with opicapone and levodopa in patients with Parkinson's disease (PD) based on functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** A total of 198 patients with PD treated in the hospital from February 2020 to February 2023 were randomly divided into the observation group and the control group with 99 patients in each group. The control group was treated with oral opicapone and levodopa, while the observation group was treated with subcutaneous injection of GLP-1 on this basis. After 6 months of treatment, the improvement of clinical symptoms, the influence on epidermal growth factor (EGF), glial fibrillary acidic protein (GFAP), fMRI findings and adverse reactions were compared between groups. **Results** After treatment, the 10m shuttle walk test time of the observation group was shorter than that of the control group. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) score and Non-motor Symptoms Scale (NMSS) scores were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, GFAP level in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), and EGF level was higher than that in the control group ($P<0.05$). Post-Hoc test found that ALFF values of the right middle frontal gyrus, left middle frontal gyrus and right posterior cingulate in the observation group were higher, and the ALFF values of the right posterior cerebellar lobe and left cuneiform lobe were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence rates of adverse reactions in the two groups were close ($P>0.05$). **Conclusion** Subcutaneous injection of GLP-1 combined with opicapone and levodopa is safe in treating PD. The combined treatment can significantly improve the patients' motor function and non-motor symptoms, effectively regulate EGF and GFAP. fMRI results indicate that clinical symptoms may be alleviated through improving brain function.
Keywords: Parkinson's Disease; Glucagon-like Peptide-1; Subcutaneous Injection; Opicapone; Levodopa; Biomarker

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经退行性疾病之一,其临床症状为肌强直、静止性震颤等运动障碍,以及失眠、便秘、抑郁等非运动障碍,多发于中老年人^[1]。流行病学统计^[2],我国65岁以上人口PD患病率达1.7%,到2030年预计总患病人口数将达500万。PD病因和机制比较复杂,与遗传、环境、机体老化等多因素有关^[3]。目前PD并不能完全治愈,多以减少多巴胺(dopamine, DA)降解或补充外源DA来缓解症状,延缓其进展。左旋多巴和奥匹卡朋是治疗PD患者补充外源性DA的常用药物,由于脑部组织代谢机制,99%的左旋多巴未进入脑组织,在外周循环中产生不良反应^[4-6]。文献报道,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)可抑制炎症、氧化应激等反应,恢复神经元胰岛素信号通路,从而发挥保护神经元的作用,是治疗PD的潜在药物^[7-8]。近年来随着医学影像学在神经科学领域的发展应用,为PD鉴别诊断、疗效评价带来更有力的支持,功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)通过捕捉神经元活动改变的信号来观察脑部血流动力学变化,具有无创、重复性强、易定位、时空分辨率高等优点,但其在PD患者GLP-1皮下注射联合左旋多巴、奥匹卡朋治疗疗效评估中的应用较为少见。鉴于此,本试验研究以fMRI为主要观察指标探讨GLP-1皮下注射联合左旋多巴+奥匹卡朋在PD患者中的应用价值,以期对PD患者的临床治疗提供试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年2月至2023年2月期间在我院就治的198例PD患者,应用随机分组法分为观察组和对照组,各99例。
纳入标准:符合PD相关诊断标准^[9];临床资料完整;近期末接受其他治疗方案;自愿签署知情同意书。排除标准:有严重认知功能障碍者;糖尿病周围神经病变者;有相关药物禁忌反应者;中途退出或脱落者。本研究经空军军医大学空军第九八六医院伦理委员会审批通过。两组患者性别、年龄、体重、临床分型、病程、受教育程度、H-Y分期具可比性($P>0.05$,见表1)。
1.2 方法 对照组口服左旋多巴(杭州国光药业股份有限公司, H20103627)50mg,每日早晚各1次,奥匹卡朋(沈阳北欣景溢贸易有限公司)50mg,口服,每日1次。观察组在对照组基础上采用GLP-1(丹麦诺和诺德公司, KP54530-1)18mg,皮下注射,每日1次。2组均连续治疗6个月。

【第一作者】白管兵,男,主治医师,主要研究方向:脑血管病、肌张力障碍。E-mail: dysd2023d@163.com
【通讯作者】潘 娜,女,主治医师,主要研究方向:脑血管病。E-mail: 3541922660@qq.com

表1 2组患者一般资料比较[例(%)]

组别	例	性别(例)	年龄(岁)	体重(kg)	临床分型(例)		
		男/女			混合型	震颤型	强直型
观察组	99	57/42	66.83±5.87	51.34±4.27	41	33	25
对照组	99	51/48	67.57±5.41	52.08±4.59	44	29	26
χ^2/t		0.733	0.922	1.174		0.384	
P		0.392	0.357	0.242		0.825	

续表1

组别	例	病程(年)	受教育程度(例)		H-Y分期(例)		
			初中及以下	高中及以上	I级	II级	III级
观察组	99	6.38±1.76	56	43	27	35	37
对照组	99	5.97±1.67	60	39	24	39	36
χ^2/t		1.681		0.333		0.406	
P		0.094		0.564		0.816	

1.3 观察指标 (1)fMRI检查：治疗前采用西门子3.0T超导磁共振扫描仪、8通道标准头线圈进行fMRI数据采集，完成评估后开始实施治疗方案；并在治疗结束后48h内再次进行数据采集。患者需在检查前停止服用抗PD超过12h，并于检查日早上8点前完成fMRI检查。患者取仰卧位，棉球塞入耳朵，海绵固定患者头部，患者保持清醒、安静状态进行扫描检查。扫描参数包括：三维磁化强度预备梯度回波序列，重复时间为2000ms，回波时间为3ms，视野为24cm×24cm，层厚1mm，层数160层，矩阵256×256，体素大小为1×1×1，扫描时间为5min；回波平面成像(EPI)序列，重复时间为2000ms，回波时间为30ms，视野为24cm×24cm，层厚3mm，矩阵64×64，体素大小为3×3×3，采集240个时间点，扫描时间为8min。基于MATLAB平台，采用MRI数据处理软件SPM8和DPABI软件包进行预处理：将数据格式转变为NIFTI格式，剔除前10个时间点，避免不稳定或仪器干扰；以扫描时间的中间层为参考标准进行时间层校正；剔除头动位移≥2mm或转动角度≥2°数据进行头动校正；对功能像与结构像进行原点校正，将结构像配准到功能像上对功能像进行体素大小为3×3×3空间标准化；以6mm全高半宽为核进行高斯平滑数据处理；以0.01Hz~0.08Hz为频段进行滤波处理；利用回归去除干扰性因素，包括头动、脑脊液、白质等信号；通过快速傅里叶转换将时间序列转换到频率域，开方得到低频振幅(ALFF)值，将各体素ALFF值除以全脑平均值标准化，进行统计分析。

(2)临床症状：对患者治疗前和治疗6个月后的运动症状和非运动症状进行评估，具体方法包括：①10m折返运动试验，以患者起身行走10m后折返坐下所需时间，重复测量3次，取平均值；②统一帕金森病评定量表第3部分(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS III)^[10]，该量表共16个类别33个单项，总分为0~132分，分值越高，运动功能障碍越严重。预调查Cronbach's α 系数为0.816；③帕金森病非运动症状量表(non-motor symptoms scale, NMSS)^[11]，该量表包括心血管系统、睡眠与疲劳、精神行为、感觉/幻觉、认知、消化系统、泌尿与生殖系统以及其他方面共30个问题，症状严重程度方面以3级评分

法计1~3分，症状发生频率方面以4级评分法计1~4分，分值越低表明非运动症状越轻。

(3)认知功能：治疗前后晨间采集患者空腹静脉血5mL，使用上海酶联生物科技有限公司ELISA试剂盒检测血清EGF、GFAP水平。

(4)不良反应：统计治疗期间胃肠道反应(恶心、呕吐)、失眠、肝功能损伤、“开关”现象等不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件处理相关数据，性别、临床分型、不良反应资料以n(%)表示，行 χ^2 检验或Fisher精确概率检验；临床症状、生物标志物、影像学数据等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验；采用DPABI统计模块对2组ALFF值行独立样本t检验，并对一般资料和头动参数等协变量去除处理，并进行团块增强处理校正和高斯随机场校正；P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者fMRI影像学表现比较 经Post-Hoc检验显示，与对照组相比，观察组患者右侧额中回、左侧额中回、右侧后扣带回ALFF值降低，右侧小脑后叶、左侧楔状叶ALFF值升高(P<0.05)，见表2。

表2 2组患者影像学表现比较

脑区	MNI坐标			体素值	t
	X	Y	Z		
右侧额中回	33	45	6	76	-4.871
左侧额中回	41	43	8	71	-4.734
右侧后扣带回	9	37	21	49	-4.155
右侧小脑后叶	13	-56	-42	44	4.363
左侧楔状叶	-6	-39	35	29	3.962

2.2 2组患者临床症状改善情况比较 治疗前，2组患者10m折返运动试验、UPDRS III评分、NMSS评分比较，差异无统计学意义(P>0.05)；治疗后，观察组10m折返运动试验时间短于对照组，UPDRS III评分和NMSS评分明显低于对照组(P<0.05)，见表3。

表3 2组患者临床症状改善情况比较

组别	例数	10m折返运动试验(s)		UPDRS III评分(分)		NMSS评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	99	42.18±7.13	34.51±5.39 [*]	27.87±4.55	15.13±3.08 [*]	136.71±25.11	77.63±16.69 [*]
对照组	99	40.34±6.96	38.64±6.23 [*]	28.29±4.71	22.48±3.54 [*]	133.43±23.85	98.24±14.52 [*]
t		1.837	4.988	0.638	15.585	0.942	9.270
P		0.068	0.000	0.524	0.000	0.347	0.000

注：与同组治疗前比较，^{*}P<0.05。

2.3 2组患者血清中EGF、GFAP水平比较 治疗前，2组患者生物标志物水平比较，差异无统计学意义(P>0.05)；治疗后，观察组GFAP明显低于对照组(P<0.05)，EGF高于对照组(P<0.05)，见表4。

2.4 2组患者不良反应发生比较 治疗期间，2组均未见肝功能损伤发生，2组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表4 2组患者血清中EGF、GFAP水平比较

组别	例	EGF(ng/L)		GFAP(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	99	653.19±45.16	733.65±50.32 [*]	2.37±0.15	1.84±0.08 [*]
对照组	99	647.52±49.41	687.46±48.31 [*]	2.41±0.17	2.15±0.11 [*]
t		0.843	6.588	1.755	22.677
P		0.400	0.000	0.081	0.000

注：与同组治疗前比较，^{*}P<0.05。

3 讨 论

PD以路易小体形成，DA能神经元变性退化，以及黑质纹状体等神经系统中DA含量下降为典型病理改变，当患者脑部DA能神经元死亡超过50%、DA含量减少超过80%时，其典型临床症状才会显现^[12-14]。左旋多巴是临床治疗PD的常用药物，左旋多巴作为DA前体物，在多巴脱羧酶作用下形成DA，跨越血脑屏障进入到脑组织，增加DA含量，维持大脑DA与乙酰胆碱水平的稳定以改善PD患者肌强直症状和认知功能，但左旋多巴脱羧过程一般在外周血中完成，过程中易被儿茶酚-O-甲基转移酶代谢降解^[15-16]。而奥匹卡朋解离缓慢，可长时间提高左旋多巴的利用效率，因此临床多将其与左旋多巴联合用于PD的临床治疗，相关研究证实奥匹卡朋联合左旋多巴能明显降低PD患者自主神经症状评分，抑制氧化应激反应，但当前PD患者的整体临床疗效仍有较大进步空间^[17-18]。

GLP-1作为低分子多肽，可穿过血脑屏障，在神经元、星形胶质细胞、下丘脑等多细胞和组织中具有抗氧化、神经生成和保护的作用，近期陆续有研究将其用于PD患者，并取得一定成功，但其临床应用仍相对少见^[19]。另研究指出，大脑神经元兴奋时，脑部的氧交换和血流量均会增加，fMRI通过磁共振信号量化这些变化，可以直接反映出神经元活动的强弱^[20]。因此，本研究着重观察GLP-1联合奥匹卡朋、左旋多巴治疗前后PD患者的fMRI影像变化，结果显示观察组患者与对照组患者的局部脑活动差异，观察组组患者右侧额中回、左侧额中回、右侧后扣带回ALFF值降低，右侧小脑后叶、左侧楔状叶ALFF值升高，提示PD可能与小脑-丘脑-皮层环路相关区域损伤有关。既往相关研究发现，PD的发病机制可能与额叶功能异常相关，与感情、精神、认知功能相关的脑区中眶额部额中回、左侧前扣带回等会出现局部升高；在对抑郁、睡眠等神经功能障碍的严重中出现前内侧额叶功能局部升高^[21-22]。楔前叶是默认模式网络的核心，与前中额叶有明显的功能连接，熊思宁等研究中发现PD患者左侧楔前叶ALFF值显著降低，且与病程呈负相关^[23]。结果再次说明，额叶、楔状叶、小脑等参与PD发展进程的关键脑区，在帮助鉴别和诊断PD上具有重要价值。

另本研究还显示，本研究观察组10m折返运动试验时间短于对照组，UPDRS III评分和NMSS评分明显低于对照组，且无明显增加不良反应，提示GLP-1联合左旋多巴+奥匹卡朋治疗方案有助于缓解PD病情，改善患者相关运动功能和非运动症状。原因在于，左旋多巴和奥匹卡朋能够稳定患者脑部DA水平，缓解临床症状；而皮下注射GLP-1能够提高内循环中GLP-1含量，发挥保护神经元作用，阻止神经元退化凋亡，使患者病情进展得以延缓。范磊等^[19]研究发现GLP-1可通过调节胰岛素抵抗和减少神经系统功能损伤，起到改善PD合并糖尿病患者的认知、运动功能的作用。这和本研究结果类似。究其原因，GLP-1通过刺激胰岛素分泌、抑制胃排空等多种途径，发挥降血糖的功效；此外GLP-1作为低分子多肽，可穿过血脑屏障，在神经元、星形胶质细胞、下丘脑等多细胞和组织中具有抗氧化、神经生成和保护的作用。EGF是一种存在于人体体液中的保护DA能神经元的小分子肽^[24]，作为生物标志物提示PD患者的认知功能损伤，其水平的增加表明患者认知功能损伤缓解或得以恢复^[25]。GFAP是中枢神经中星形胶质细胞独有的细胞骨架蛋白^[26]。星形胶质细胞能够控制神经递质接收和释放、形成突触与神经元联系、作为脑部唯一储存糖原的细胞等，发挥着重要的中枢神经作用。所以GFAP可作为PD患者神经元损伤的生物标志物，可反映其脑损伤程度。本研究中结果显示，观察组GFAP水平明显低于对照组，EGF水平高于对照组，表

表5 2组患者不良反应发生比较(例，%)

组别	例	胃肠道反应	失眠	“开关”现象	日内波动现象	总发生
观察组	99	5(5.05)	0(0.00)	11(11.11)	10(10.10)	26(7.32)
对照组	99	3(3.03)	1(1.01)	9(9.09)	6(6.06)	19(12.20)
χ^2						1.409
P						0.235

明患者体内生物标志物水平的改善。联合治疗可改善血液中生物标志物水平，保护患者的神经系统，阻碍神经元的进展性损伤，延缓PD病情进展。

综上所述，本研究发现GLP-1联合左旋多巴、奥匹卡朋治疗PD患者安全可靠，能够提高患者总体疗效，有效改善患者脑部局部活动，提升其认知功能和运动功能，稳定血清中GFAP和EGF水平，延缓患者病情发展。

参考文献

[1] 龚莉焰,李双阳,白雪.桑寄生治疗帕金森病的分子机制与作用特点[J].西南医科大学学报,2022,45(6):528-534.

[2] 胡琪,陶雪,蒋敬,等.丁苯酞治疗帕金森病研究进展[J].医药导报,2023,42(2):203-207.

[3] 赵雪薇,陈珮琪,牛延翔,等.帕金森病的病因及发病机制研究进展[J].新乡医学院学报,2021,38(4):378-381.

[4] 宋天彬,卢洁.多模态影像学研究帕金森病伴左旋多巴诱导异动症进展[J].中国医学影像技术,2022,38(10):1567-1570.

[5] 谭超,陈志刚,陈路.帕金森病左旋多巴治疗引发异动症的机制研究进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2022,29(3):256-260.

[6] Vokurka P,Barron A,Sumaria S,et al.Opicapone efficacy and tolerability in Parkinson's disease patients reporting insufficient benefit/failure of entacapone[J].Mov Disord Clin Pract,2020,7(8):955-960.

[7] 文松,董梅园,许程琳,等.胰高血糖素样肽-1受体激动剂和钠葡萄糖共转运体-2抑制制剂的中枢神经系统靶点[J].西南医科大学学报,2022,45(4):288-295.

[8] 张伟文,陈鹏,蒋曼丽,等.帕金森病合并工作记忆障碍患者低频振幅和功能连接静息态磁共振成像研究[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(12):1037-1044.

[9] 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.

[10] 曲艳,李晓红,孙亚南,等.汉化版MDS-UPDRS与传统UPDRS评测帕金森病的比较分析[J].中国康复理论与实践,2019,25(8):936-939.

[11] van Wamelen DJ,Martinez-Martin P,Weintraub D,et al.The non-motor symptoms scale in Parkinson's disease: validation and use[J].Acta Neurol Scand,2021,143(1):3-12.

[12] 李淑华,陈海波.我国近十年帕金森病研究进展回顾与展望[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(1):3-9.

[13] 王艺莹,李瑞青,李婧雯,等.外泌体介导细胞通讯:帕金森病的潜在生物标志物分析[J].中国组织工程研究,2023,27(24):3883-3891.

[14] 宋天彬,卢洁.多模态影像学研究帕金森病伴左旋多巴诱导异动症进展[J].中国医学影像技术,2022,38(10):1567-1570.

[15] 周俊梅,杨幸文,白永杰.卡巴拉汀联合左旋多巴治疗中晚期帕金森病的认知功能障碍及对血清EGF及 α -syn的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(20):1818-1824.

[16] Saranza G,Lang AE.Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide[J].J Neurol,2021,268(9):3135-3143.

[17] Ferreira JJ,Poewe W,Rascol O,et al.Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics in patients with fluctuating Parkinson's disease[J].Mov Disord,2022,37(11):2272-2283.

[18] Fabbri M,Ferreira JJ,Rascol O.COMT inhibitors in the management of Parkinson's disease[J].CNS Drugs,2022,36(3):261-282.

[19] 范磊,刘星亮,姜展,等.胰高血糖素样肽-1联合复方左旋多巴治疗帕金森病合并糖尿病的效果[J].中国医药导报,2021,18(29):82-85.

[20] Gong J,Wang J,Luo X,et al.Abnormalities of intrinsic regional brain activity in first-episode and chronic schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional MRI[J].J Psychiatry Neurosci,2020,45(1):55-68.

[21] Wang X,Wang M,Yuan Y,et al.Alterd amplitude of low-frequency fluctuations and functional connectivity in excessive daytime sleepiness in parkinson disease[J].Front Neurosci,2020,14:29.

[22] 王帅文,张艳利,荀露斌,等.帕金森病感觉运动功能障碍患者区域性功能变化及功能连接状态的研究[J].临床放射学杂志,2021,40(6):1060-1064.

[23] 熊思宁,万娜,郭瑞,等.静息态功能磁共振成像观察帕金森病患者低频振幅自发动态特征及功能连接[J].磁共振成像,2023,14(1):25-31.

[24] Jin J,Xue L,Bai X,et al.Association between epidermal growth factor receptor gene polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease[J].Neurosci Lett,2020,736:135273.

[25] 巩利,马倩倩.恩他卡朋联合复方左旋多巴治疗帕金森病的疗效及对血清生物标记物的影响[J].神经损伤与功能重建,2022,17(6):357-359.

[26] 叶俊杰,孙晓东,蒋琦,等.人脐带血浆外泌体调控帕金森小鼠免疫反应发挥神经保护作用的研究[J].中国病理生理杂志,2023,39(8):1422-1430.