

# 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合鼠神经生长因子治疗 Bell 面瘫的回顾性研究

陆倩玲,戴昕好,葛瑶琪,戴 瑛,孙高慧,陈玉山,高志强,李云涛\*,张 鹏\*

(南京医科大学第二附属医院神经内科,江苏 南京 210011)

**[摘要]** 目的:探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(monosialotetrahexosylganglioside,GM1)联合鼠神经生长因子(nerve growth factor,NGF)在早期治疗 Bell 面瘫的临床疗效和短期预后。方法:回顾比较分析 2009 年 1 月—2015 年 9 月 219 例 Bell 面瘫病例,其中 GM1 联合 NGF 组 58 例,GM1 组 55 例,NGF 组 51 例,未用特殊营养神经药物的基础组 55 例。所有病例基础治疗相同。通过比较治疗前及治疗后 1、2、4 周 House-Brackmann 分级、SunnyBrook 综合评分,评价面神经功能的恢复程度。结果:GM1 联合 NGF 组在治疗后 2、4 周的 House-Brackmann 分级及 SunnyBrook 评分均明显优于其他组,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。GM1 联合 NGF 组在治疗后 4 周的痊愈率(91.4%)明显高于 GM1 组(74.5%)、NGF 组(78.4%)及基础组(50.9%),差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论:GM1 联合 NGF 早期治疗 Bell 面瘫,在面神经功能的早期恢复和改善短期预后方面具有优势。

**[关键词]** 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠;鼠神经生长因子;Bell 面瘫;短期预后

**[中图分类号]** R745.1<sup>+</sup>2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)11-1437-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS201711114

## GM1 combined with NGF for the treatment of Bell's palsy: a retrospective study

Lu Qianling, Dai Xinyu, Ge Yaoqi, Dai Ying, Sun Gaohui, Chen Yushan, Gao Zhiqiang, Li Yuntao\*, Zhang Peng\*  
(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy of treatment with monosialotetrahexosyl ganglioside (GM1) combined with mouse nerve growth factor (NGF) on early stage of treatment and short-term prognosis of acute Bell's palsy. **Methods:** A retrospective study was conducted to analyze clinical data of 219 patients with Bell's palsy from January 2009 to December 2015. The patients with acute Bell's palsy were divided into four groups, including the GM1 combined with NGF group (58 cases), the GM1 group (55 cases), the NGF group(51 cases), and the basic group(without any special neurotrophic drugs, 55 cases). All cases had the same basic treatment. We used the House-Brackmann facial nerve grading system (HB) and the Sunnybrook grading system to evaluate the efficacy of treatment before starting treatment, after 1 week and 2 weeks of treatment and 1 month after onset. **Results:** There was greater improvement in the mean HB and Sunnybrook scores of the GM1 combined with NGF group in comparison to the other three groups at 2 weeks and 4 weeks ( $P<0.01$ ). After 4 weeks, 91.4% patients had good recovery in the GM1 combined with NGF group compared with the other three groups ( $P<0.01$ ), the recovery rates of the GM1 group, NGF group and basic group at the same time point were 74.5%, 78.4% and 50.9%, respectively. **Conclusion:** The combination of GM1 and NGF treatment increases the possibility of recovery in acute Bell's palsy.

**[Key words]** monosialotetrahexosyl ganglioside; mouse nerve growth factor; Bell's palsy; short-term outcomes

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(11): 1437-1440, 1454]

Bell 面瘫被定义为急性、周围性、单侧、特发性、

非复发性面神经麻痹,主要表现为周围性面瘫,伴或不伴耳后疼痛、舌前味觉减退、听觉过敏、泪液或唾液分泌异常,给患者造成了极大困扰,致残对患者的生存质量影响极大。因其具体发病机制尚无定论,对 Bell 面瘫的治疗存在较大争议。本研究通过对 219 例 Bell 面瘫病例的临床资料进行回顾性分析,探讨早期联合运用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠

**[基金项目]**国家自然科学基金(81301313);江苏省自然科学基金(BK20131015);南京市医学科技发展专项资金(YKK13174)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 18951762737@163.com; Drzhpeng@126.com

(monosialotetrahexosylganglioside, GM1) 与鼠神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 对 Bell 面瘫患者面神经功能的早期恢复及预后的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集 2009—2015 年南京医科大学第二附属医院住院治疗的 Bell 面瘫患者共 219 例, 病例纳入标准: ①首诊并处于急性期内 (发病时间 ≤ 7 d) 的 Bell 面瘫患者; ②单侧起病, 具有一侧面部表情肌肉瘫痪、麻痹的临床特点; ③未经任何临床治疗。

排除标准: 入院时行头颅 CT 或 MRI 后确诊为上运动神经元病变; 格林巴利综合征; 耳源性面神经炎如腮腺炎或腮腺肿瘤、中耳炎、迷路炎、乳突炎等; 后颅窝肿瘤或脑膜炎所致的面神经炎; 外伤性面神经损害、严重感染或严重肝肾功能损害者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

GM1+NGF 组: 鼠 NGF 30 μg/d 肌肉注射及 GM1 注射液 40 mg/d 静脉滴注, 疗程 10 d。GM1 组: GM1 注射液 40 mg/d 静脉滴注, 疗程 10 d。NGF 组: 鼠 NGF 30 μg/d 肌肉注射, 疗程 10 d。基础组: 未用特殊营养神经药物。

基础治疗: 所有用药组均用地塞米松磷酸钠注射液 10 mg/d 静脉滴注, 甲钴胺注射液 0.5 mg/d 静脉推注, 前列地尔注射液 10 μg/d 静脉推注, 维生素 B<sub>1</sub> 10 mg 口服, 3 次/d; 合并带状疱疹患者联合使用阿昔洛韦抗病毒治疗。静脉激素疗程 1 周, 1 周后改为醋酸泼尼松片 20 mg 口服, 并逐渐减量; 余静脉用药疗程 10 d。

#### 1.2.2 疗效评估

通过评估病例治疗后 1、2、4 周的面神经功能, 进而评价疗效以及短期预后。House-Brackmann 分级标准评估: 评估患者经治疗后面神经功能所达到的等级: ①“痊愈”, 达 H-B I 级, 双侧额纹、鼻唇沟恢复对称, 蹙眉与闭眼正常, 鼓腮时口角不漏气, 进食时

齿颊间不滞留食物残渣, 示齿时无口角歪斜, 面部表情正常; ②“显效”, 达 H-B II 级, 双侧额纹与鼻唇沟基本对称, 眼闭合欠实, 鼓腮时口角不漏气, 进食时齿颊间不滞留食物残渣, 示齿时口角略不对称; ③“好转”, H-B IV~VI 级, 经治疗后, H-B 评级改善, 但未达到 H-B II 级; ④“无效”, 经治疗后 H-B 分级无改善。

$$\text{痊愈率}(\%) = \frac{\text{面神经功能达 H-B I 级人数}}{\text{患者总数}} \times 100\%$$

SunnyBrook 面神经评定系统评估: 采用 SunnyBrook 面神经评分系统进行评分, 以综合分为治疗前后的评价分数, 满分 100 分, 分数越高, 面神经功能恢复程度越高。

### 1.3 统计学方法

全部数据输入 SPSS 19.0 统计软件进行处理。计量资料用均数 ± 标准差 (x ± s) 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 其中两两比较用 Bonferroni 检验。等级资料用平均秩表示, 多组间用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 其中两两比较用 Mann-Whitney *U* 检验。率的比较采用卡方检验。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

各用药组患者在性别、年龄、发病时间、病变侧、高血压病史、糖尿病病史、脑梗死病史、合并耳带状疱疹的分布上差异无统计学意义 (P > 0.05, 表 1); 各用药组患者在治疗前的面神经功能评估 (包括 H-B 分级、SunnyBrook 评分) 上差异无统计学意义 (P > 0.05, 表 2), 具有可比性。

### 2.2 面神经功能评价

对各用药组 4 周后的痊愈率进行比较, GM1+NGF 组 58 例患者中痊愈 53 例 (91.4%); GM1 组 55 例患者中痊愈 41 例 (74.5%); NGF 组 51 例患者中痊愈 40 例 (78.4%); 基础组 55 例患者中痊愈 28 例 (50.9%)。其中 GM1+NGF 组的痊愈率明显高于其他组, 差异有统计学意义 (P < 0.01, 表 3)。

对不同时间段各组病例的面神经功能进行比

表 1 各组 Bell 面瘫患者的一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics of the patients with Bell's palsy in each group

组别	性别 (男)	年龄 (岁)	发病时间 (d)	左侧病变 (例)	高血压 (例)	糖尿病 (例)	脑梗死 (例)	耳带状疱疹 (例)
GM1+NGF 组 (n=58)	28	52.88±18.86	3.35±1.45	31	28	16	13	0
GM1 组 (n=55)	31	53.95±16.94	3.85±1.56	31	21	14	13	2
NGF 组 (n=51)	27	50.71±19.54	3.45±1.37	23	18	9	15	0
基础组 (n=55)	29	57.04±18.81	3.55±1.49	24	29	17	16	2

较, 各组在治疗后 1 周的 H-B 分级差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后 2、4 周, 各组的 H-B 等级有明显的组间统计学差异( $P<0.01$ ); 经各组之间两两比较, GM1+NGF 组 H-B 等级明显优于其他组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); GM1 组和 NGF 组 H-B 等级优于基础组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而 GM1 组和 NGF 组之间 H-B 分级无明显差异( $P>0.05$ , 表 4)。

表 2 各组 Bell 面瘫患者治疗前的面神经功能评估

Table 2 Facial function assessed with H-B scale and Sunnybrook scale before treatment in each group

组别	H-B 分级 (平均秩)	SunnyBrook 评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )
GM1+NGF 组( $n=58$ )	113.73	40.55±5.31
GM1 组( $n=55$ )	114.59	41.56±5.49
NGF 组( $n=51$ )	108.74	42.41±5.82
基础组( $n=55$ )	102.65	42.15±6.02

表 3 治疗后 1、2、4 周的痊愈率

Table 3 Rates of complete recovery per follow-up visit (1, 2, and 4 weeks) (%)

组别	1 周	2 周	4 周
GM1+NGF 组( $n=58$ )	0	3.4	91.4 <sup>#Δ</sup>
GM1 组( $n=55$ )	0	0	74.5 <sup>*</sup>
NGF 组( $n=51$ )	0	5.9	78.4 <sup>*</sup>
基础组( $n=55$ )	0	0	50.9

与基础组比较,  $^*P<0.05$ ; 与 GM1 组比较,  $^{\#}P<0.01$ ; 与 NGF 组比较,  $^{\Delta}P<0.01$ 。

表 4 各组患者治疗前后不同时间段 H-B 面神经评定系统分级比较

Table 4 Facial function assessed with H-B scale per follow-up visit (平均秩)

组别	1 周	2 周	4 周
GM1+NGF 组( $n=58$ )	106.65	83.21 <sup>#Δ</sup>	90.38 <sup>#Δ</sup>
GM1 组( $n=55$ )	107.02	116.33 <sup>*</sup>	110.83 <sup>*</sup>
NGF 组( $n=51$ )	102.54	110.90 <sup>*</sup>	105.39 <sup>*</sup>
基础组( $n=55$ )	123.50	131.09	134.14

与基础组比较,  $^*P<0.05$ ; 与 GM1 组比较,  $^{\#}P<0.01$ ; 与 NGF 组比较,  $^{\Delta}P<0.01$ 。

治疗后 1 周, 各组 SunnyBrook 评分差异有统计学意义( $P<0.05$ ), GM1+NGF 组、GM1 组、NGF 组的 SunnyBrook 评分优于基础组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 在治疗后 2、4 周, 各组 SunnyBrook 评分有统计学差异 ( $P<0.01$ ); 经各组之间两两比较, GM1+NGF 组的 SunnyBrook 评分明显优于其他各组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); GM1 组和 NGF 组

的 SunnyBrook 评分优于基础组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而 GM1 组与 NGF 组之间 SunnyBrook 评分无明显差异( $P>0.05$ , 表 5)。

表 5 各组患者治疗后不同时间 SunnyBrook 面神经评定系统评分比较

Table 5 Facial function assessed with Sunnybrook scale per follow-up visit (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	1 周	2 周	4 周
GM1+NGF 组( $n=58$ )	51.91±6.43 <sup>*</sup>	65.36±6.05 <sup>#Δ</sup>	84.59±5.76 <sup>#Δ</sup>
GM1 组( $n=55$ )	50.33±5.99 <sup>*</sup>	60.07±6.90 <sup>*</sup>	77.05±8.30 <sup>*</sup>
NGF 组( $n=51$ )	51.63±7.13 <sup>*</sup>	61.65±8.28 <sup>*</sup>	78.16±6.97 <sup>*</sup>
基础组( $n=55$ )	46.18±5.63	57.13±4.59	73.38±8.91

与基础组比较,  $^*P<0.05$ ; 与 GM1 组比较,  $^{\#}P<0.01$ ; 与 NGF 组比较,  $^{\Delta}P<0.01$ 。

### 3 讨论

Bell 面瘫即特发性面神经炎, 病因尚不明确。目前认为, 面神经出现非特异性炎症后, 膝状神经节水平可能出现炎性压迫, 而这部分的面神经由最为坚硬狭窄的面神经管骨质通道容纳<sup>[1-2]</sup>。一旦面神经出现缺血以及炎症水肿, 形成水肿与压迫性缺血的恶性循环, 则导致脱髓鞘改变, 进而引起面神经功能障碍<sup>[3]</sup>。因其具体发病机制尚无定论, 长时间以来对 Bell 面瘫的治疗存在较大争议。激素类药物可以抑制面神经的炎性反应从而减轻充血、渗出等造成的压迫, 促进神经功能恢复, 目前已广泛应用于临床。而近期有研究对循证医学综述进行总结, 认为与单独使用口服糖皮质激素相比, 加用抗病毒药物后的未完全恢复率及长期后遗症发生率更低<sup>[4]</sup>。目前对 Bell 面瘫急性期使用营养神经剂的研究报道较少。本文通过回顾性研究探讨 Bell 面瘫急性期的药物治疗方案, 为临床提供参考。

GM1 是一种含唾液酸的糖神经鞘脂, 被认为具有神经营养因子样活性, 在促进神经轴突再生方面的作用已被多项研究证实<sup>[5-6]</sup>。然而目前尚无研究证实 GM1 在早期面神经功能恢复以及远期预后中起作用。本研究中单用 GM1 组的痊愈率(74.5%), 与基础组(50.9%)相比, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。认为在 Bell 面瘫急性期运用激素抗炎减轻水肿压迫、内源性辅酶 B<sub>12</sub> 甲钴胺提高神经营养因子的基因表达<sup>[7]</sup>, 对患者的面神经功能恢复起到了促进作用; 在使用激素、甲钴胺等的基础上早期运用 GM1, 在急性期神经损伤的毒性保护以及诱导神经再生方面具有优势。可能原因是外源性补充 GM1, 通过改

善神经细胞膜上  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATP}$  酶、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}\text{ATP}$  酶活性,缓解  $\text{Ca}^{2+}$  超载引起的神经细胞损伤<sup>[8]</sup>,减少自由基形成并抑制蛋白激酶 C 的活性,从而在面神经损伤早期促进损伤修复。另外近期研究显示,GM1 的外源性补充会导致 GalNAcT 基因的表观激活,而这通常伴随着神经干细胞的诱导分化<sup>[9]</sup>,这也是 GM1 促进神经修复的可能原因之一。

NGF 是最早被发现的神经营养因子家族成员,它能够促进感觉及交感神经元的存活与分化,在神经元发育中的作用已受到广泛认可<sup>[10]</sup>,被应用于多种神经损伤的治疗。本研究中治疗 4 周后,NGF 组的痊愈率(78.4%)优于基础组(50.9%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 NGF 在 Bell 面瘫急性期疗效的优越性。认为这种急性期面神经功能的有效恢复,与 NGF 促周围神经系统神经元存活与分化的作用密切相关<sup>[10]</sup>,更可能与其调节基因表达、保护周围成熟神经元的功能与表型有关<sup>[10-11]</sup>。基于结构、生物学以及分子层面的研究显示,靶细胞与支配神经之间失衡的交互营养作用会导致神经功能障碍与神经元变性<sup>[12-13]</sup>,而纯化的 NGF 可能是防止或保护周围神经变性的有力工具<sup>[14]</sup>。由此推测,Bell 面瘫的发病机制与面神经的失保护作用存在相关性,外源性 NGF 的补充可能恢复了交互营养作用的调节,从而阻止神经元变性,达到早期功能恢复的疗效。

本研究还观察到 GM1+NGF 组在治疗后 4 周的痊愈率(91.4%)明显优于 GM1 组(74.5%)、NGF 组(78.4%)及基础组(50.9%),差异有统计学意义( $P < 0.01$ );GM1 +NGF 组在治疗后 2、4 周的 House-Brackmann 分级及 SunnyBrook 评分均明显优于其他组( $P < 0.01$ ),提示在早期面神经功能恢复与短期预后方面具有极大优势。GM1 与 NGF 分别运用于急性期 Bell 面瘫,在神经保护与促进神经功能早期恢复方面均具有显著疗效,但是 GM1 与 NGF 的联合使用显然具有更大优势。究其原因,认为这与二者的协同作用有关。GM1 可能增强 NGF 对胆碱能神经元功能恢复的作用<sup>[15]</sup>,且其对 NGF 信号存在的抑制或增强作用具有浓度依赖性<sup>[16]</sup>。二者联合通过维持线粒体膜电位或促进 NF- $\kappa$ B mRNA 表达,增强 GAP43 mRNA 的表达,协同保护神经元免受谷氨酸兴奋毒性损伤<sup>[17-19]</sup>。近期也有研究报道称 GM1 和 NGF 分别以剂量依赖的方式诱导神经干细胞增殖和分化<sup>[20]</sup>,提示二者通过不同方式介导神经元恢复。通过对研究结果的总结,推测 GM1 与 NGF 的早期联合运用,可能协同保护面神经的神经元,避免

进一步损伤,并分别诱导神经干细胞的增殖和分化,促进神经纤维及神经元再生,在神经功能的早期恢复中起到促进作用。二者的联合运用可能是 Bell 面瘫急性期的较优治疗方案。但是作为回顾性研究,不可避免地存在偏倚及样本量有限,因此有待于足够样本量的前瞻性临床试验进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Fisch U. Surgery for bell's palsy [J]. Arch Otolaryngol, 1981, 107(1): 1-11
- [2] Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy [J]. Arch Otolaryngol, 1972, 95(95): 335-341
- [3] Mooney T. Diagnosis and management of patients with Bell's palsy [J]. Nursing Standard, 2013, 28(14): 44-49
- [4] Sullivan F, Daly F, Gagyor I. Antiviral agents added to corticosteroids for early treatment of adults with acute idiopathic facial nerve paralysis (bell palsy) [J]. JAMA, 2016, 316(8): 874-875
- [5] Kunnemann J, Dietzmann K, Heinrich P. Regeneration of the sciatic nerve in the rat modified by neurotrophic factors [J]. Zentralblatt Für Neurochirurgie, 1991, 52 (3): 119-122
- [6] Sobeski JK, Kerns JM, Safanda JF, et al. Function and structural effect of GM1 ganglioside treatment on peripheral nerve graft in the rat [J]. Macrosurgery, 2001, 21(3): 108-115
- [7] Gan L, Qian M, Shi K, et al. Restorative effect and mechanism of mecobalamin on sciatic nerve crush injury in mice [J]. NRR, 2014, 9(22):1979-1984
- [8] 陈志刚,朱 诚,张光霖,等. 神经节苷脂 GM1 对急性颅脑损伤的早期保护作用 [J]. 中华神经外科杂志, 1998, 14(1):58
- [9] Tsai YT, Yu RK. Epigenetic activation of mouse ganglioside synthase genes: implications for neurogenesis [J]. J Neurochem, 2014, 128(1): 101-110
- [10] Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair [J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24(24): 1217-1281
- [11] Meakin SO, Shooter EM. The nerve growth factor family of receptors [J]. Trends Neurosci, 1992, 15(15): 323-331
- [12] Fischer W, Victorin K, Bjorklund A, et al. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor [J]. Nature, 1987, 329(6134): 65-68
- [13] Connor B, Dragunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain [J]. Brain Res Rev, 1998, 27(1): 1-39

(下转第 1454 页)

伤可能较健康同龄人显著提高,其原因主要为帕金森患者体内叶酸、维生素 B12 的缺乏,后期将进一步扩大研究样本量深入研究。而外周神经功能病变可导致帕金森病患者体位平衡能力的进一步下降,诱发患者摔倒等情况,有必要对帕金森病患者加强监测,及时补充叶酸,提高维生素 B12 水平,对于帕金森病患者周围神经病变的早期发现及治疗具有重要意义。

## [参考文献]

- [1] Van Den Berg C, Beek PJ, Wagenaar RC, et al. Coordination disorders in patients with Parkinson's disease: a study of paced rhythmic forearm movements[J]. *Exp Brain Res*, 2000, 134(2): 174-186
- [2] Van Emmerik RE, Wagenaar RC, Winogrodzka A, et al. Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson disease[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80(2): 186-191
- [3] Qiu F, Cole MH, Davids KW, et al. Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people [J]. *Gait Posture*, 2012, 35(4): 630-635
- [4] Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(3): 583-589
- [5] Leishear K, Boudreau RM, Studenski SA, et al. Relationship between vitamin B12 and sensory and motor peripheral nerve function in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(6): 1057-1063
- [6] Hin H, Clarke R, Sherliker P, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study[J]. *Age Ageing*, 2006, 35(4): 416-422
- [7] Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(1): 28-36
- [8] Abbruzzese G, Vische M, Ratto S, et al. Assessment of motor neuron excitability in parkinsonian rigidity by the F wave[J]. *J Neurol*, 1985, 232(4): 246-249
- [9] Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 7): 1903-1911
- [10] Waxman GS. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers[J]. *Muscle and Nerve*, 1980, 3(2): 141-150
- [11] Galeone C, Pelucchi C, Levi F, et al. Folate intake and squamous-cell carcinoma of the oesophagus in Italian and Swiss men[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(3): 521-525
- [12] Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: apatho-physiological revaluation [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 21(4): 484-485
- [13] Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, et al. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status[J]. *Neurology*, 2003, 60(7): 1125-1129
- [14] Carpenter MG, Bloem BR. Postural control in Parkinson patients: a proprioceptive problem? [J]. *Experimental Neurology*, 2007, 227(1): 26-30

[收稿日期] 2017-07-08

(上接第 1440 页)

- [14] Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50(1): 393-413
- [15] Panni MK, Cooper JD, Sofroniew MV. Ganglioside GM1 potentiates NGF action on axotomized medial septal cholinergic neurons[J]. *Brain Res*, 1998, 812(1/2): 76-80
- [16] Nishio M, Fukumoto S, Furukawa K, et al. Overexpressed GM1 suppresses nerve growth factor (NGF) signals by modulating the intracellular localization of NGF receptors and membrane fluidity in PC12 cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32): 33368-33378
- [17] Huang F, Liu Z, Liu HX, et al. GM1 and NGF modulate Ca<sup>2+</sup> homeostasis and GAP43 mRNA expression in cultured dorsal root ganglion neurons with excitotoxicity induced by glutamate[J]. *Nutr Neurosci*, 2007, 10(3/4): 105-111
- [18] Huang F, Dong X, Zhang L, et al. The neuroprotective effects of NGF combined with GM1 on injured spinal cord neurons *in vitro* [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 79(1): 85-88
- [19] Huang F, Dong X, Zhang X, et al. GM1 and nerve growth factor modulate mitochondrial membrane potential and neurofilament light mRNA expression in cultured dorsal root ganglion and spinal cord neurons during excitotoxic glutamate exposure[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(4): 495-500
- [20] Wang Q, Song YH, Tang Z, et al. Effects of ganglioside GM1 and neural growth factor on neural stem cell proliferation and differentiation [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 15038376

[收稿日期] 2016-11-16