

补肾益脑方联合左旋多巴胺治疗肝肾不足,痰瘀阻络证 帕金森病 40 例临床分析

解冰川*, 时军, 赵康, 邱会卿, 王铭维
(河北医科大学 第一医院, 石家庄 050031)

[摘要] **目的:**观察补肾益脑方联合左旋多巴胺治疗肝肾不足,痰瘀阻络证帕金森病(PD)的临床疗效及对氧化应激和炎症反应的影响。**方法:**将 80 例 PD 患者采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 40 例。对照组采用复方卡比多巴片和司来吉兰片治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用补肾益脑方内服。两组疗程均为 6 个月。进行治疗前后帕金森病评定量表(UPDRS),帕金森病生活质量量表(PDQ-39),焦虑自评量表(SAS),抑郁自评量表(SDS),中医证候评分,检测治疗前后超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-6 水平。**结果:**观察组临床疗效总有效率为 87.5%,优于对照组的 72.5% ($P < 0.05$);治疗后观察组 UPDRS I-IV 评分均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组 PDQ-39SI,中医证候评分,SAS 和 SDS 均低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后观察组 IL-1 β , IL-6 和 MDA 水平低于对照组, SOD 水平高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**补肾益脑方联合左旋多巴胺能改善 PD(肝肾不足,痰瘀阻络证)运动症状和非运动症状,提高患者生活质量,减轻药物副反应,临床疗效优于单纯西药治疗,其作用机制可能通过减轻氧化应激和炎症反应来实现的。

[关键词] 帕金森病; 生活质量; 补肾益脑方; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)11-0186-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110186

Clinical Analysis of Bushen Yinao Decoction Combined Levodopa in Treating 40 Patients with Parkinson's Disease XIE Bing-chuan*, SHI Jun, ZHAO Kang, QIU Hui-qin, WANG Ming-wei (The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of Bushen Yinao decoction combined levodopa in treating Parkinson's disease (PD), and to investigate its influence on oxidative stress and inflammatory response. **Method:** Eighty patients with PD were randomly divided into the control group (40 cases) and the observation group (40 cases) by a random number table. Patients in the control group received compound carbidopa tablets and selegiline tablets. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added Bushen Yinao decoction. All patients in both two groups received 6 months of treatment. Before and after treatment, scores of unified PD rating scale (UPDRS), PD quality of life scale (PDQ-39), self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), traditional Chinese medical (TCM) syndrome scores were graded. Levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) were detected. **Result:** The total clinical curative rate of in the observation group was 87.5%, which was superior to that of 72.5% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, UPDRS I-IV score in the observation group was less than that in the control group ($P < 0.01$). Levels of PDQ-39SI, TCM syndrome score, SAS and SDS in the observation group were inferior to those in the control group ($P < 0.05, P < 0.01$). Standards of IL-1 β , IL-6 and MDA in the observation group were lower than those in the control group, while the SOD level was higher than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bushen Yinao decoction combined levodopa could improve motor and non-motor symptoms, enhance patients' quality of life, reduce the side effects of levodopa in treating PD. Its clinical curative effect is superior to using western medicine treatment alone. The mechanism may be related to reducing oxidative stress and inflammation.

[Key words] Parkinson's disease; quality of life; Bushen Yinao decoction; inflammatory response

[收稿日期] 20141128(241)
[通讯作者] *解冰川, 研究生, 主治医师, 从事神经内科工作, Tel:13832353517, E-mail:42595373@qq.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)即震颤麻痹,是老年患者的一种神经系统退行性疾病,临床以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势异常等运动症状为特征。随着社会老龄化的加剧,PD 患者的数量在不断增加。药物治疗仍是当前主要治疗手段,我国指南鼓励采用综合个性化措施以提高疗效^[1]。左旋多巴胺是治疗 PD 最主要药物,但其副作用也是不可避免的,尤其是致残性运动并发症,令人畏惧。同时 PD 还存在非运动症状,如抑郁、焦虑等神经精神症状、睡眠障碍、感觉障碍、自主神经功能紊乱,其贯穿于 PD 的整个病程,严重影响的患者生活质量^[2]。我国指南指出 PD 的治疗目标是以达到有效改善症状,提高生活质量,并且坚持“剂量滴定”、“以最小剂量达到满意效果”^[1]。

PD 多属于中医学中“颤证”“郁证”的范畴,近来学者对 PD 的治疗进行了多方位、多角度、深层次的阐述,并善于从理论和临床实践中寻找突破点,研究表明中医药治疗 PD 可延缓病情进展,减少西药用量,且毒副作用小,充分显示了中医药在帕金森病的防治方面有着得天独厚的优势^[3]。补肾益脑方是我科在治疗 PD 的经验处方,具有填肾精,化痰瘀的功效,本研究观察了采用补肾益脑方联合左旋多巴胺治疗 PD 的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料 80 例来自 2012 年 4 月—2014 年 2 月河北医科大学第一医院神经内科符合研究要求的 PD 患者,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 40 例。对照组男 28 例,女 12 例,年龄 55 ~ 75 岁,平均(64.8 ± 7.3)岁;病程 6 个月 ~ 2 年,平均(14 ± 5)个月;观察组男 26 例,女 14 例,年龄 56 ~ 73 岁,平均(65.1 ± 6.7)岁;病程 5 个月 ~ 2 年,平均(15 ± 4)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照英国 PD 协会脑库制定的 PD 临床诊断标准(1992 年)^[4];分级标准参照帕金森病 Hoehn & Yahr 修正分级量表标准^[1],早期:改良 Hoehn & Yahr 1 ~ 1.5 级;中期:改良 Hoehn & Yahr 2 ~ 3 级;晚期:Hoehn & Yahr 4 ~ 5 级。

1.2.2 中医辨证标准 以肝肾不足,痰瘀阻络证辨证标准参照“中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)”^[5]。

1.3 纳入标准 ①符合 PD 西医诊断标准,且辨证为肝肾不足,痰瘀阻络证;②帕金森病改良 Hoehn

&Yahr 分级为早、中期者;③年龄 55 ~ 75 岁;④取得患者家属知情同意。

1.4 排除标准 ①Hoehn & Yahr 分级为晚期;②非典型性或继发性 PD 患者;③有严重精神病症状或疾患;④帕金森病综合征及帕金森病叠加综合征者;⑤合并严重的心、脑、消化、肝及造血系统等严重原发性疾病。

1.5 治疗方法 对照组服用复方卡比多巴片(南通精华制药股份有限公司,国药准字 H10950085),62.5 ~ 125 mg/次,3 次/d,根据病情发展逐渐增加剂量到最满意;口服司来吉兰片(山东绿叶制药有限公司,国药准字 H20133055),5 mg/次,1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用补肾益脑方,药物组成:熟地黄 30 g,枸杞子 20 g,龟板胶 10 g,白芍 20 g,当归 10 g,天麻 15 g,胆南星 10 g,僵蚕 10 g,丹参 15 g,银杏叶 15 g,黄精 20 g,柴胡 10 g。每天 1 剂,常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 6 个月。

1.6 观察指标 ①帕金森病评定量表(UPDRS)^[6],包括 I 部分精神、行为和情绪方面,II 部分日常生活活动,III 部分运动功能检查和 IV 部分治疗的并发症。总分值越高表示病情越重。治疗前后各评价 1 次。②生活质量,采用帕金森病生活质量量表(PDQ-39),包括 8 个维度 39 项,并转化为综合指数(PDQ-39 SI),为 0 ~ 100 分,分值越高表示 PD 患者生活质量越低^[7]。治疗前后各评价 1 次。③焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分,治疗前后各评价 1 次。④中医证候评分^[5],根据无、轻、中、重分别记录 0,1,2,3 分,治疗前后各评价 1 次。⑤超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),测试盒均为南京建成生物工程研究所,白细胞介素-1β(IL-1β)和 IL-6,测试盒均为武汉博士德生物工程有限公司,治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 采用 UPDRS(I ~ III)

疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) ÷ 治疗前积分 × 100%

基本控制:评分减少 90% ~ 100%;显著进步:评分减少 46% ~ 89%;进步:评分减少 15% ~ 45%;无变化:评分减少或增加 15% 以内;恶化:评分增加 15% 以上。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总有效为 87.5% ,对照组为 72.5% ,观察组优于对照组 ($P < 0.05$) ,见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of the clinical curative effect in two groups

组别	基本控制 /例	显著进步 /例	进步 /例	无变化 /例	恶化 /例	总有效率 /%
对照	6	13	10	7	4	72.5
观察	10	18	7	5	0	87.5 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 UPDRS 评分比较 治疗后 UPDRS I ~ III 评分(精神、行为和情绪、日常生活活

动和运动功能)均较治疗前下降,观察组下降更为显著($P < 0.01$);治疗后 UPDRS-IV (治疗后的并发症)评分低于对照组($P < 0.01$) ,见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 PDQ-39 SI,SAS,SDS 和中医证候评分比较 与治疗前比较,治疗后两组 PDQ-39 SI,SAS,SDS 和中医证候评分均显著下降($P < 0.01$) ,治疗后观察组 PDQ-39 SI 和中医证候均评分低于对照组($P < 0.01$) ,SAS 和 SDS 均低于对照组($P < 0.05$) ,见表 3。

2.4 两组治疗前后 IL-1 β ,IL-6,SOD 和 MDA 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组 IL-1 β ,IL-6 和 MDA 水平均下降,SOD 水平升高($P < 0.01$);治疗后观察组 IL-1 β ,IL-6 和 MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组($P < 0.01$) ,见表 4。

表 2 两组治疗前后 UPDRS 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of UPDRS scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	UPDRS- I	UPDRS- II	UPDRS- III	UPDRS-IV
对照	治疗前	11.6 $\pm$ 2.2	36.1 $\pm$ 4.9	34.6 $\pm$ 6.2	—
	治疗后	8.3 $\pm$ 1.8 ¹⁾	22.2 $\pm$ 4.6 ¹⁾	18.5 $\pm$ 4.8 ¹⁾	7.6 $\pm$ 3.7
观察	治疗前	11.3 $\pm$ 1.9	35.8 $\pm$ 5.1	35.7 $\pm$ 6.8	—
	治疗后	6.7 $\pm$ 1.3 ^{1,2)}	17.3 $\pm$ 4.8 ^{1,2)}	13.1 $\pm$ 4.4 ¹⁾	4.2 $\pm$ 2.1 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 3 两组治疗前后 PDQ-39 SI,SAS,SDS 和中医证候评分比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of PDQ-39 SI,SAS,SDS and TCM symptom scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	PDQ-39 SI	SAS	SDS	中医证候
对照	治疗前	67.1 $\pm$ 8.5	62.4 $\pm$ 7.1	68.6 $\pm$ 8.1	27.2 $\pm$ 3.2
	治疗后	53.6 $\pm$ 6.9 ¹⁾	51.5 $\pm$ 6.3 ¹⁾	54.5 $\pm$ 6.8 ¹⁾	14.8 $\pm$ 2.6 ¹⁾
观察	治疗前	68.4 $\pm$ 8.2	62.9 $\pm$ 7.6	69.1 $\pm$ 8.6	26.8 $\pm$ 3.5
	治疗后	46.2 $\pm$ 5.8 ^{1,3)}	47.1 $\pm$ 5.5 ^{1,2)}	50.2 $\pm$ 6.3 ^{1,2)}	9.5 $\pm$ 2.3 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组治疗前后 SOD,MDA,IL-1 β 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison of SOD, MDA, IL-1 β and IL-6 levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	IL-1 β /ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	92.7 $\pm$ 11.6	36.9 $\pm$ 4.2	68.7 $\pm$ 9.7	8.5 $\pm$ 1.6
	治疗后	51.8 $\pm$ 7.5 ¹⁾	24.6 $\pm$ 3.8 ¹⁾	77.6 $\pm$ 10.3 ¹⁾	6.4 $\pm$ 1.2 ¹⁾
观察	治疗前	94.3 $\pm$ 12.1	37.4 $\pm$ 4.5	67.9 $\pm$ 9.1	8.6 $\pm$ 1.7
	治疗后	42.3 $\pm$ 6.8 ^{1,2)}	19.3 $\pm$ 3.2 ^{1,2)}	84.9 $\pm$ 11.5 ^{1,2)}	5.2 $\pm$ 1.1 ^{1,2)}

3 讨论

PD 是一种由黑质多巴胺能神经元变性及纹状体多巴胺含量减少所致的神经系统变性疾病。国内学者对 PD 进行广泛的研究,其病因及发病机制十分复杂,目前仍无确切的发病机制。认为病因包括

年龄、遗传有关,发病机制包括氧化应激损伤、兴奋性神经毒性、同型半胱氨酸、免疫炎症反应、线粒体功能缺陷及细胞凋亡及自噬作用等方面^[7]。目前治疗手段,无论药物或手术只能改善症状,均不能阻止病情的发展,更无法治愈^[1]。左旋多巴制剂为代

表的药物被誉为治疗 PD 的“金标准”，它可补充多巴胺，对抗胆碱作用，但它不能解决其他因素或更深层次的机体损伤，临床疗效仍然难以满意，且越来越多的证据显示左旋多巴具有毒性作用，可损伤线粒体呼吸链，增加脂质过氧化并加快多巴胺能神经元的死亡^[9]。

PD 属于中医学中“颤证”范畴，认为乃本虚标实之证，本虚多与肝肾不足有关。认为肾藏精不足，肾水不能涵养肝木，肝体失却滋养，筋脉不得濡润，则四肢肢体痉挛；肾精虚少，则髓海不足，则脑失所养。肝肾阴虚严重到一定程度，痰瘀内生阻滞脑络，经脉不利，则病情进一步加重^[3]。近年研究显示中医药有抗氧化应激、保护神经细胞等作用，能提高 PD 的临床疗效，还可以降低化学药物的副作用^[9]。

补肾益脑方中熟地黄、枸杞子、龟板胶填补肾精、滋阴潜阳，白芍重用养血柔肝止痉，天麻平肝潜阳、熄风止痉、通络祛风，黄精平补肺脾肾三脏，当归养血活血，配丹参、银杏叶活血通络，胆南星清热化痰、熄风止痉，僵蚕祛风、化痰、定惊，柴胡疏肝解郁。全方标本兼顾，共奏滋肾精，潜阴阳，化风痰，通脑络之功。

UPDRS 量表包括了 PD 患者的运动功能、日常生活能力、疾病发展程度、精神、行为和情绪及治疗后出现的副作用和并发症，具有良好的可靠性和检查的一致性，是目前临床使用最为广泛的 PD 临床疗效评定方法^[6]。研究显示补肾益脑方降低了 UPDRS I ~ III 评分，改善了运动症状为，同时治疗后观察组 SAS 和 SDS 也低于对照组，也提示了补肾益脑方改善了 PD 患者的非运动症状。治疗后观察组 UPDRS-IV 评分低于对照组，提示了补肾益脑方的使用减轻了复方卡比多巴片等药物的副反应及疾病的并发症。

帕金森病生活质量量表(PDQ-39)对移动、日常生活活动能力、情绪和疾病带来的耻辱感敏感性最高，能全面用于评价帕金森病患者的大多数功能障碍，是目前国内外研究评定 PD 患者生活质量的常用结局指标^[10]。本组资料显示补肾益脑方能降低 PDQ-39 积分指数，从而提高患者的生活质量。

氧化应激损伤和促炎性因子介导的炎症反应损伤是 PD 发病机制研究的热点之一。氧化应激反应增强是导致多巴胺能神经元凋亡的主要因素之一，大量的氧自由基产生造成氧化损伤，细胞内过高的自由基通过细胞内的信号传导引发细胞凋亡^[11]。

免疫炎症反应参与 PD 的发病过程，研究显示炎性因子如肿瘤坏死因子，IL-1 β ，IL-6，IFN- γ 等在帕金森病的发病中起着重要作用^[12-13]。本研究显示补肾益脑方能降低 PD 患者血清 IL-1 β ，IL-6 和 MDA 水平，升高 SOD 水平，具有对抗氧化应激，减轻炎症反应作用，从而保护脑神经功能。

[参考文献]

[1] 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[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(5): 352-355.

[2] 董青, 王智樱, 李焰生, 等. 帕金森病患者健康相关生活质量的影响因素研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(10): 598-600.

[3] 何思陈, 周道友. 中医药治疗帕金森病的进展[J]. 新中医, 2014, 46(3): 199-201.

[4] 陈生弟. 帕金森病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 20-22.

[5] 中华全国中医学会老年医学会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准[J]. 北京中医学院学报, 1992, 15(4): 39-40.

[6] 陈海波, 王新德. 统一帕金森病评定量表[J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1): 61-62.

[7] Schrag A, Jenkinson C, Selai C, et al. Testing the validity of the PDQ-39 in patients with MSA [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2007, 13(3): 152-156.

[8] 李政, 徐运. 帕金森病因及发病机制的进展研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(4): 345-348.

[9] 岑川, 何建成. 中医药防治帕金森病药物左旋多巴副作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2530-2532.

[10] 王雁, 王文昭, 赵忠新, 等. 帕金森病生活质量量表应用及评价[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(4): 286-290.

[11] 许艺惠, 黄露芬, 蔡晶. 氧化应激与帕金森病及补肾中药的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1128-1130.

[12] 熊珮, 陈忻, 张楠. 帕金森病病理机制及中药防治帕金森病实验研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 686-691.

[13] 许继平, 李玉莲, 范金萍, 等. 帕金森病患者血清细胞炎性因子水平的变化与其相关因素研究[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(3): 266-268.

[责任编辑 何希荣]