

养心定悸胶囊联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床研究

戴京涛, 孔祥芳, 赵 嫵, 朱林花, 赵 玲

定州市人民医院, 河北 定州 073000

摘要: **目的** 探讨养心定悸胶囊联合多巴丝肼片对帕金森病患者的临床疗效。**方法** 选择定州市人民医院2017年8月—2019年8月收治的帕金森病患者60例作为研究对象, 采用随机原则将患者分为观察组与对照组, 每组各30例。对照组采用多巴丝肼片治疗, 初始剂量0.25 g/次, 3次/d, 1周后逐渐根据病情调整用量, 直到达到适合患者的治疗量为止, 最高剂量不超过1 g/d, 分3~4次服用。观察组在对照组治疗的基础上联合养心定悸胶囊, 3 g/次, 2次/d。两组治疗时间均为12周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的帕金森评定量表 (UPDRS)、自主神经症状量表 (SCOPT-AUT)、帕金森生活质量问卷 (PDQ-39) 评分及神经递质水平。**结果** 治疗后, 观察组患者总有效率90.00%, 显著高于对照组66.67% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组UPDRS、SCOPT-AUT、PDQ-39评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组各评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清血清5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 水平比较显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组5-HT、NE、DA水平显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 养心定悸胶囊联合多巴丝肼片治疗帕金森病效果显著, 能够显著缓解症状, 改善自主神经功能和神经递质水平, 有利于患者生活质量的提高, 且具有较好的安全性。

关键词: 养心定悸胶囊; 多巴丝肼片; 帕金森病; 帕金森评定量表; 自主神经症状量表; 帕金森生活质量问卷; 5-羟色胺; 去甲肾上腺素; 多巴胺

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 04-0711-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.022

Clinical study of Yangxin Dingji Capsules combined with levodopa and benserazide in treatment of Parkinson's disease

DAI Jingtao, KONG Xiangfang, ZHAO Man, ZHU Linhua, ZHAO Ling

Dingzhou City People's Hospital, Dingzhou 073000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Yangxin Dingji Capsules combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets on patients with Parkinson's disease. **Methods** Patients (60 cases) with Parkinson's disease in Dingzhou City People's Hospital from August 2017 to August 2019 were selected as the study objects, and were randomly divided into observation group and control group, with 30 cases in each group. The control group was treated with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets, the initial dose was 0.25 g/time, three times daily, and the dosage was gradually adjusted according to the condition after 1 week, until the appropriate amount of treatment was reached, the maximum dose did not exceed 1 g/d for 3 — 4 times. The observation group was treated with Yangxin Dingji Capsules on the basis of control group, 3 g/time, twice daily. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy of two groups was observed, and the scores of UPDRS, SCOPT-AUT, PDQ-39, and neurotransmitter levels before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 90.00%, which was higher than 66.67% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of UPDRS, SCOPT-AUT, and PDQ-39 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, these scores in the observation group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of 5-HT, NE, and DA in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 5-HT, NE, and

收稿日期: 2020-02-24

基金项目: 河北省中医药管理局科研课题(2020604)

第一作者: 戴京涛(1976—), 男, 河北定州人, 医学硕士, 副主任医师, 从事脑血管病与神经系统变性疾病研究。E-mail: aibowii@sina.com

DA in the observation were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangxin Dingji Capsules combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets has a remarkable effect on the treatment of Parkinson's disease, which can significantly relieve symptoms, improve autonomic nerve function and neurotransmitter level, and is conducive to the improvement of patients' quality of life, and has a good safety.

Key words: Yangxin Dingji Capsules; Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets; Parkinson's disease; UPDRS; SCOPT-AUT; PDQ-39; 5-HT; NE; DA

帕金森病是一种常见的老年人中枢神经系统退行性疾病,主要表现为静止性震颤、肌强直、动作徐缓等症状^[1],给家庭和社会带来沉重的压力。我国65岁以上群体患病率为170/万^[2],且随着年龄的增长不断提高,其中男性患病率略高于女性。帕金森病的发病机制目前尚未完全知悉,临床上尚无根治的方法,一般采取口服药物治疗,然而长期服用复方左旋多巴制剂等药物会提高运动并发症的发生风险。既往研究更加注重运动症状的改善,然而随着对该病研究的深入,发现98.6%的帕金森病患者存在非运动症状,且与自主神经功能表现为较高的相关性^[3],因此自主神经功能障碍等非运动症状对帕金森病患者疗效和生活质量的影响逐渐获得越来越多的关注。近期研究表明^[4],中药可发挥多途径、多靶点的作用,治疗帕金森病效果令人满意。本研究独创性采用养心定悸胶囊联合多巴丝肼片治疗帕金森病患者,并观察其对自主神经功能障碍及神经递质的影响,以期能为临床治疗帕金森病提供更多的途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取定州市人民医院2017年8月—2019年8月收治的帕金森病患者纳入研究范围,选择其中符合临床试验标准的60例病例作为研究对象。其中男性37例,女性23例;年龄46~80岁,平均年龄(65.92±8.85)岁;病程1~9年,平均病程(4.70±1.22)年。

纳入标准:(1)患者符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[5]诊断标准,明确存在帕金森综合征表现,经多巴胺治疗有效,经头颅MRI检查确诊;(2)符合《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》^[6]相关标准,辨证为肝肾不足、风痰瘀阻,主症:震颤、少动、颈背僵直、四肢拘挛,次症:言语不利、上肢不协调、口角流涎、呆滞,舌脉:舌淡,苔薄,脉濡细;(3)年龄45~80岁,病程≥1年;(4)Hoehn-Yahr(H-Y)分级4期以内;(5)患者知晓本次研究目的,签订知情同意书。

排除标准:(1)合并特发性震颤等其他可能影响自主神经功能的疾病;(2)合并严重器质性病变或恶性肿瘤;(3)合并外伤、脑血管疾病等其他原因导致的帕金森综合征;(4)合并癫痫、精神疾病等相关疾病;(5)合并失语等严重并发症;(6)药物、酒精依赖;(7)影响自主神经功能药物停药不足3个月;(8)同期参与其他临床试验;(9)药物过敏。

1.2 分组和治疗方法

本次研究获得医院伦理委员会通过后开展。采用随机原则将患者分为观察组与对照组,每组各30例。观察组男19例,女11例;年龄47~80岁,平均年龄(65.80±8.46)岁;病程1~9年,平均病程(4.63±1.08)年;H-Y分级:1.5级3例,2级9例,2.5级11例,3级6例,4级1例;文化程度:小学4例,中学22例,大学4例。对照组男18例,女12例;年龄46~79岁,平均年龄(66.03±8.71)岁;病程1~8年,平均病程(4.77±1.10)年;H-Y分级:1.5级4例,2级10例,2.5级8例,3级6例,4级2例;文化程度:小学5例,中学21例,大学4例。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组采用多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H10930198,规格0.25 g/片,生产批号SH4279)治疗,初始剂量0.25 g/次,3次/d,1周后逐渐根据病情调整用量,直到达到适合患者的治疗量为止,最高剂量不超过1 g/d,分3~4次服用。观察组在对照组治疗的基础上联合养心定悸胶囊(石药集团河北永丰药业有限公司,国药准字Z19991082,规格0.5 g/粒,生产批号06719030341)治疗,3 g/次,2次/d。两组治疗时间均为12周。

1.3 疗效评价标准^[7]

显效:症状明显改善,可参与一般性工作与日常活动;有效:症状有所改善,但影响工作与日常活动;无效:无改善。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.4 观察指标

1.4.1 症状改善情况 治疗前后采用统一帕金森评定量表(UPDRS)^[8]评价症状改善情况,共分为1精

神、行为和情绪,II日常生活活动,III运动检查,IV并发症4个子项目,以0~4分5级计分法计分,得分与症状严重程度成正比。

1.4.2 自主神经功能 治疗前后采用自主神经症状量表(SCOPT-AUT)^[9]评价自主神经功能,共计23个问题,按从不、有时、时常、频繁来回答,以0~3分4级计分法计分,得分与自主神经功能障碍程度成正比。

1.4.3 生活质量 治疗前后采用帕金森生活质量问卷(PDQ-39)^[10]评价生活质量,共囊括8个维度共39个问题,按从不、偶尔、有时、经常、始终或根本无法做来回答,以0~4分5级计分法计分,反映过去1个月内生活质量状况,得分与生活质量成反比。

1.4.4 神经递质 治疗前后分别采集患者空腹静脉血4 mL,离心分离后采用ELISA法测定血清5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)水平,试剂盒来自上海一基实业有限公司,仪器为BX-3010全自动生化分析仪(日本希森美康株式会社)和EnVision®多功能酶标仪(珀金埃尔默仪器有限公司),所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.5 不良反应 严密观察并统计治疗过程中的不良反应发生情况,一旦发生严重不良反应即刻停止当前治疗方法。

1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本t检验,组内比较采用配对t检验,计数资料采用百分数表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组临床治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	7	13	10	66.67
观察	30	15	12	3	90.00*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组UPDRS评分比较

治疗后,两组UPDRS各项评分显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,观察组UPDRS评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组SCOPT-AUT、PDQ-39评分比较

治疗后两组SCOPT-AUT、PDQ-39评分均显著降低,同组治疗前后具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,观察组各评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清5-HT、NE、DA水平比较

治疗后两组血清5-HT、NE、DA水平比较显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,观察组5-HT、NE、DA水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表2 两组UPDRS评分比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 2 Comparison of UPDRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	UPDRSI评分		UPDRSII评分		UPDRSIII评分		UPDRSIV评分		UPDRS总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	8.10±1.42	4.97±1.04*	24.87±5.12	16.43±3.11*	36.60±5.84	25.87±4.61*	5.13±0.68	2.47±0.73*	74.70±6.43	49.73±4.91*
观察	8.43±1.35	4.37±0.92**	25.47±4.71	14.37±2.52**	37.47±5.42	22.77±4.33**	4.87±0.71	1.87±0.62**	76.23±6.58	43.37±4.85**

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组SCOPT-AUT、PDQ-39评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of SCOPT-AUT and PDQ-39 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SCOPT-AUT评分		PDQ-39评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	32.87±7.23	22.17±4.14*	48.23±6.25	26.17±6.23*
观察	30	32.43±6.72	17.23±3.85**	47.67±5.81	21.73±4.56**

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清5-HT、NE、DA水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum 5-HT, NE, and DA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	5-HT/(ng·mL ⁻¹)		NE/(ng·mL ⁻¹)		DA/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	123.75±29.46	206.91±35.91 [*]	26.38±7.03	41.56±7.28 [*]	65.91±9.12	90.16±10.85 ^{1*}
观察	30	120.64±28.91	243.65±38.56 [#]	25.46±6.81	47.64±7.52 [#]	64.31±8.43	97.46±10.31 [#]

与同组治疗前比较:^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较:[#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,两组患者的不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$),见表5。

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕 吐/例	腹部不 适/例	嗜睡/ 例	其他/ 例	总发生 率/%
对照	30	2	4	1	1	26.67
观察	30	3	3	2	1	30.00

3 讨论

帕金森病作为一种慢性退行性神经系统疾病,其发病率仅次于阿尔兹海默症,位居第二。随着我国老龄化进程的不断加剧,帕金森病发病率和发病人数也在逐年增加。目前对于帕金森病的发病过程和发病机制尚未有统一的定论,一般认为其是年龄、环境、免疫调节、线粒体功能异常、氧化/抗氧化失衡等多种机制协同作用产生的结果^[11]。帕金森病病理方面主要表现为基底神经节中多巴胺神经元变性和丢失,以及神经细胞胞质内出现路易小体^[12];尤其是脑黑质致密部神经元丢失后,多巴胺含量大幅度降低,丢失超过80%以后就会出现运动迟缓、肌强直、震颤等症状^[13]。5-HT、DA、NE是参与基底节传入和传出通道的主要神经递质,改善其水平有助于缓解临床症状。由于发病机制的不明确,临床上对于帕金森病尚无特效治疗药物,常规复方左旋多巴制剂又存在一定的局限性,中医治疗逐渐进入临床的视野,并在帕金森病的治疗中逐渐发挥出越来越重要的作用。

帕金森病在中医学中并无特定名称,散见于“震颤”“颤证”等多个病症中。《证治准绳·杂病》中提到:“颤抖,摇也,振,动也。筋脉约束……风之象也”。从历代医家的观点中可以看出,本病病位在脑;病机为脑海失充,脏腑亏虚,筋脉失荣,肢体失控^[14];属本虚标实,虚实夹杂之症,以肝、肾等脏

器亏虚为本,以风、火、痰、瘀等病理产物为标^[15]。肝肾亏虚乃帕金森病的根本病因,肝主筋,筋系于肉,对肌肉肢体的伸缩具有支配作用;“诸风掉眩,皆属于肝”,肝主疏泄,肝气不足,则筋脉、肌肉失养,发为肢体拘急、痉挛之症;“诸寒收引,皆属于肾”,肾主藏精,肾精不足,则肝体失却滋养,肝阳上亢,虚风内动,发为动作迟缓、腰膝酸软之症。或因年迈而肾亏精少、或先天禀赋不足,或七情内伤,或外感毒邪,致肝肾脏器不足,筋脉失养,脑海失充,发为本病^[16]。因此,本病治疗当以滋补肝肾、濡筋止痉为基本原则,肝肾同治,藏泄互用。

养心定悸胶囊主要成分有地黄、麦冬、红参、大枣、阿胶、黑芝麻、桂枝、生姜、炙甘草等多味中药材,具有养血益气、复脉定悸之功,常用于心率失常的治疗。本研究独创性的将养心定悸胶囊用于帕金森病患者的治疗,药中地黄补血滋阴,益精填髓;麦冬养阴生津,润肺止咳;红参补元益气,复脉固脱;大枣补脾和胃,益气生津;阿胶滋阴补血;黑芝麻补肝肾,益精血;生姜解表散寒,温肺止咳;桂枝温经通脉、通阳化气,炙甘草滋阴养血,益气通阳,复脉定悸,二者配伍,为“辛甘化阳”的经典药对。全药共奏补益肝肾、滋阴补血、通阳益气之功,契合养心定悸胶囊肝肾不足、风痰瘀阻之证。本研究中,观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$),UPDRS评分低于对照组($P < 0.05$),表明养心定悸胶囊能够促进疗效提高和症状改善。而两组不良反应发生率无显著差异,提示养心定悸胶囊并不会增加帕金森病患者的用药风险,具有较好的安全性。

帕金森病患者临床表现除了运动症状,还表现为胃肠道症状、睡眠障碍、膀胱障碍等自主神经功能障碍^[17]。帕金森病患者自主神经功能障碍贯穿于疾病的发生和发展中,改善自主神经功能障碍对提高生活质量意义重大。养心定悸胶囊脱胎于炙甘草汤,是其现代制剂,研究证实,其具有抑制交感神经活性,改善自主神经功能的作用^[18]。养心定悸

胶囊通过补肾填精,改善肝肾不足的症状,从而相应改善自主神经功能,有利于患者生活质量的提高。本研究结果显示,治疗后观察组 SCOPT-AUT、PDQ-39评分均显著低于对照组($P<0.05$),说明经过其自主神经功能和生活质量均高于对照组,证实了养心定悸胶囊改善自主神经功能,促进生活质量提高的作用。

改善神经递质水平是治疗帕金森病的途径之一。DA主要存在于黑质纹状体中,黑质中DA含量减少是肌张力变化和运动迟缓的主要原因,提高DA水平对症状缓解具有直接的作用。NE由DA- β -羟化酶羟化作用后形成,对基底节区运动系统具有较强的作用,提高血清NE含量能够激活神经元的兴奋性,有利于症状缓解。5-HT在质纹状体中的含量仅次于DA,其主要对精神活动、情绪、行为等具有调节作用,5-HT持续降低会大大提高抑郁的风险^[19]。本次研究中,治疗后观察组血清5-HT、NE、DA水平均高于对照组($P<0.05$),证实养心定悸胶囊能够改善神经递质水平,促进患者恢复。

综上所述,养心定悸胶囊联合多巴丝肼片治疗帕金森病效果显著,能够显著缓解症状,改善自主神经功能和神经递质水平,有利于患者生活质量的提高,且具有较好的安全性。

参考文献

- [1] 谭文用,邹晓毅,周沐科,等.神经节苷脂联合盐酸普拉克索对帕金森患者非运动症状及血清CysC、S-100B、NSE含量的影响[J].实用医院临床杂志,2018,15(2):125-128.
- [2] 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.
- [3] 沈骏,姜宇,侍永伟,等.帕金森病患者同时伴发自主神经功能障碍与运动症状/非运动症状的相关性分析[J].中外医疗,2018,37(2):82-83,86.
- [4] 陈燕,刘体勤,黄少东,等.中医药治疗帕金森病的作用机制研究进展[J].广西医学,2019,41(11):1432-1434.
- [5] 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.
- [6] 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(试行)[J].北京中医学院学报,1992,15(4):39-41.
- [7] 赵琼.基于帕金森病的中医临床疗效评价研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [8] 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.
- [9] Visser M, Marinus J, Stiggelbout A M. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. [J]. Mov Disord, 2004, 19(11): 1306-1312.
- [10] 桂小红.39项帕金森病调查表中文版(中国大陆)的信度和效度研究[D].浙江:浙江大学,2010.
- [11] 游静,顾乔乔,余子云,等.帕金森病发病机制的研究进展[J].赣南医学院学报,2019,39(7):733-737.
- [12] 王刚,崔海伦,刘军,等.帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(1):19-24.
- [13] 李凡,舒斯云,包新民.多巴胺受体的结构和功能[J].中国神经科学杂志,2003,19(6):405-410.
- [14] 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.
- [15] 杨宁,宁厚旭,过伟峰,等.益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2017,37(9):1081-1084.
- [16] 刘红喜,张允岭.帕金森病肝肾亏虚相关证候的研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(9):4164-4166.
- [17] 王美红.帕金森病患者自主神经功能障碍的影响因素分析[J].中国民康医学,2019,31(15):4-5,13.
- [18] 王晗雪,李林丰,安叟,等.HPLC法同时测定养心定悸胶囊中4种成分[J].中成药,2017,39(1):98-101.
- [19] 韩艳,王振福,孙虹,等.帕金森病患者脑内神经递质变化的研究[J].中华保健医学杂志,2009,11(1):24-26.