

苁蓉益肾颗粒联合美金刚治疗帕金森痴呆的临床研究

蔡雪峰, 欧小凡, 王明霞, 简祖德

海南省安宁医院 神经内科, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 观察苁蓉益肾颗粒联合盐酸美金刚片治疗帕金森痴呆的临床效果。**方法** 选取2016年2月—2017年2月海南省安宁医院收治的帕金森痴呆患者90例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组口服盐酸美金刚片, 第1周剂量为5 mg/次, 1次/d; 第2周剂量为5 mg/次, 2次/d; 第3周剂量早上服用10 mg/次, 晚上服用5 mg/次; 从第4周开始维持剂量为早晚各服用10 mg/次, 2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服苁蓉益肾颗粒, 2 g/次, 2次/d。两组均持续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后简易智能精神状态检查表(MMSE)评分, 日常生活能力量表(ADL)评分、统一帕金森病评分量表(UPDRS)评分、血清重组人帕金森病蛋白7(PARK7)、干扰素- γ (IFN- γ)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为68.89%、86.67%。两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组定向力评分、语言能力评分、计算力和注意力评分、记忆力评分、ADL评分均显著高于治疗前, UPDRS评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组定向力评分、语言能力评分、计算力和注意力评分、记忆力评分、ADL评分显著高于对照组, UPDRS评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清PARK7、IFN- γ 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组PARK7、IFN- γ 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 苁蓉益肾颗粒联合盐酸美金刚片治疗帕金森痴呆具有较好的临床疗效, 可有效提高患者生活质量和日常生活能力, 改善认知功能, 降低血清PARK7、IFN- γ 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 苁蓉益肾颗粒; 盐酸美金刚片; 帕金森痴呆; 重组人帕金森病蛋白7; 干扰素- γ

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1239-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.052

Clinical study of Congrong Yishen Granules combined with memantine in treatment of parkinson disease with dementia

CAI Xue-feng, OU Xiao-fan, WANG Ming-xia, JIAN Zu-de

Department of Neurology, Anning Hospital of Hainan, Haikou 570100, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Congrong Yishen Granules combined with Memantine Hydrochloride Tablets in treatment of parkinson disease with dementia. **Methods** Patients (90 cases) with parkinson disease with dementia in Anning Hospital of Hainan February 2016 to February 2017 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Memantine Hydrochloride Tablets The was 5 mg/time in first week dosage, once daily. The dosage was 5 mg/time in second week, twice daily. In the third week, the dosage was 10 mg/time in the morning and 5 mg/time in the evening. Starting from the fourth week, the maintenance dosage was 10 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Congrong Yishen Granules on the basis of the control group, 2 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of MMSE score, ADL score, UPDRS score, PARK7, and IFN- γ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 68.89% and 86.67%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, directional force score, language ability score, computational power and attention score, memory score, and ADL score in two groups were significantly increased, but UPDRS scores were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, directional force score, language ability score, computational power and attention score, memory score, and ADL score in the treatment group were higher than those in the control group, but UPDRS score was lower than that in the control group, and

收稿日期: 2017-08-30

作者简介: 蔡雪峰(1977—), 主治医师, 主要进行帕金森病的临床研究工作。E-mail: caixuefeng1977@163.com

there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PARK7 and IFN- γ were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, PARK7 and IFN- γ in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Congrong Yishen Granules combined with Memantine Hydrochloride Tablets has significant clinical effect in treatment of parkinson disease with dementia, and can effectively improve life quality, and also can improve cognitive function, and reduce serum PARK7 and IFN- γ , which has a certain clinical application value.

Key words: Congrong Yishen Granules; Memantine Hydrochloride Tablets; parkinson disease with dementia; PARK7; IFN- γ

帕金森痴呆属于神经系统变性疾病,多发生于60岁以上老人,主要临床表现为运动不协调、肌张力增加、神经功能紊乱等,该病呈进行性发展,如不能及时控制,可导致患者丧失运动功能,出现认知功能障碍,对其生活质量造成严重影响^[1]。目前临床多采用美金刚治疗帕金森痴呆患者,作为新型N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制剂,可抑制神经细胞凋亡,改善患者认知功能,还能有效保护脑神经,从而改善临床症状^[2]。但由于该病病程长,长期服用易产生不良反应,效果也不是很理想。中医以辩证论治为基础,深入了解该病发病机制,在治疗帕金森痴呆方面具有独特优势^[3]。苁蓉益肾颗粒属于中药制剂,具有补肝益肾、健脑增智之功效。基于此,本研究采用苁蓉益肾颗粒联合盐酸美金刚片治疗帕金森痴呆,以期为此类患者临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2017年2月海南省安宁医院收治的帕金森痴呆患者90例,其中男51例,女39例;年龄60~80岁,平均年龄(72.64±5.23)岁;病程1~5年,平均病程(3.49±1.02)年。

纳入标准 (1)符合《帕金森病痴呆的诊断和治疗》中关于帕金森痴呆的诊断标准^[4];(2)年龄60~80岁;(3)依从性好,配合本次研究;(4)近期末接受抗癫痫药物治疗者;(5)经医院伦理委员会批准,家属均签订知情同意书。

排除标准 (1)阿尔茨海默病、皮克病等其他引起痴呆的疾病;(2)严重心、肝、肾等原发性疾病;(3)内分泌系统、造血系统等疾病;(4)严重药物过敏史;(5)自身有传染性或免疫系统疾病;(6)合并癫痫、抑郁症、精神分裂症等精神疾病;(7)患有影响效果评估的耳聋、失语等躯体功能障碍;(8)有头部手术史。

1.2 药物

苁蓉益肾颗粒由内蒙古兰太药业有限责任公司

生产,规格2g/袋,产品批号20160125;盐酸美金刚片由珠海联邦制药股份有限公司中山分公司生产,规格10mg/片,产品批号20160109。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将90例帕金森痴呆患者分为治疗组和对照组,每组各45例。其中对照组男25例,女20例;年龄62~80岁,平均年龄(72.46±5.13)岁;病程1~5年,平均年龄(3.50±1.09)年;Hoehn-Yahr分级:II级、III级、IV级、V级分别19例、13例、10例、3例;症状分型:僵直少运动型、震颤型、混合型分别23例、12例、10例;合并高血压、糖尿病、高脂血症分别为12例、9例、5例。治疗组患者男26例,女19例;年龄60~79岁,平均年龄(72.51±5.26)岁;病程2~5年,平均病程(3.54±1.11)年;Hoehn-Yahr分级:II级、III级、IV级、V级分别18例、14例、9例、4例;症状分型:僵直少运动型、震颤型、混合型分别21例、13例、11例;合并高血压、糖尿病、高脂血症分别为15例、10例、6例。两组患者性别组成、年龄、病程、Hoehn-Yahr分级、症状分型、合并症等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组口服盐酸美金刚片,第1周剂量为5mg/次,1次/d,早上饭后服用;第2周剂量为5mg/次,2次/d,早晚服用;第3周剂量早上服用10mg/次,晚上服用5mg/次;从第4周开始维持剂量为早晚各服用10mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服苁蓉益肾颗粒,2g/次,2次/d。两组均持续治疗3个月。

1.4 临床疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]并结合临床症状进行判定,其中疗效指数采用尼莫地平法计算。临床控制:纳呆腹胀、倦怠思卧、喜怒不定等临床症状基本消失,可自理日常生活,疗效指数≥90%;显效:纳呆腹胀、倦怠思卧、喜怒不定等临床症状明显改善,可自理日常生活,疗效指数为60%~89%;有效:纳呆腹胀、倦怠思卧、喜怒不

定等临床症状有所改善，可自理部分日常生活，疗效指数为 40%~59%；无效：未达到上述标准。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

认知功能：采用简易智能精神状态检查表 (MMSE) 进行评估^[6]，包含定向力 10 分，语言能力 9 分，计算力和注意力 5 分，记忆力 3 分，认知功能随分值升高而越好。日常生活能力：分别于治疗前后采用日常生活能力量表 (ADL) 进行评估^[7]，包含吃饭、穿衣、行走、上下楼梯灯，满分 100 分，患者日常生活能力随分值升高而越好。生活质量：分别于治疗前后采用统一帕金森病评分量表 (UPDRS) 进行评估^[8]，包含日常生活活动能力、精神、运动检查、行为和情绪 4 项，生活质量随分值升高而越好。

血清重组人帕金森病蛋白 7 (PARK7)、干扰素- γ (IFN- γ)：分别于治疗前后检测患者 PARK7、IFN- γ 水平，抽取患者清晨空腹时外周静脉血 4 mL，1 000 r/min 离心，20 min 后分离血清并置于冰箱中备用，均采用酶联免疫吸附试验法进行检测，操作过程严格按照试剂盒说明书执行。

1.6 不良反应

观察治疗期间患者是否存在头晕、恶心、腹泻、乏力等不良反应。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件分析研究数据，计数资料用率描述，采用 χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描

述，两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床控制 1 例，显效 19 例，有效 11 例，无效 14 例，总有效率为 68.89%；治疗组临床控制 3 例，显效 27 例，有效 9 例，无效 6 例，总有效率 86.67%。两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组认知功能比较

治疗后，两组定向力评分、语言能力评分、计算力和注意力评分、记忆力评分均显著高于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组定向力评分、语言能力评分、计算力和注意力评分、记忆力评分显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 ADL 评分和 UPDRS 评分比较

治疗后，两组 ADL 评分显著升高，UPDRS 评分显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 ADL 评分显著高于对照组，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 3。

2.4 两组血清 PARK7、IFN- γ 水平比较

治疗后，两组血清 PARK7、IFN- γ 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 PARK7、IFN- γ 水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	70	1	19	11	14	68.89
治疗	71	3	27	9	6	86.67*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cognitive function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	定向力评分	语言能力评分	计算力和注意力评分	记忆力评分
对照	45	治疗前	6.48 \pm 1.31	5.19 \pm 1.26	2.43 \pm 0.51	1.28 \pm 0.24
		治疗后	7.35 \pm 1.36*	6.32 \pm 1.17*	2.98 \pm 0.64*	1.86 \pm 0.27*
治疗	45	治疗前	6.59 \pm 1.24	5.24 \pm 1.38	2.41 \pm 0.52	1.26 \pm 0.25
		治疗后	8.12 \pm 1.04* \blacktriangle	7.14 \pm 1.25* \blacktriangle	3.34 \pm 1.01* \blacktriangle	2.12 \pm 0.30* \blacktriangle

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

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

表 3 两组 ADL 评分和 UPDRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on ADL score and UPDRS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ADL 评分		UPDRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	53.57±5.16	57.29±5.22*	45.32±5.25	36.59±4.31*
治疗	45	53.69±5.24	61.73±5.30* [▲]	45.28±5.24	32.64±4.27* [▲]

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 PARK7、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum PARK7 and IFN- γ levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PARK7($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		IFN- γ ($\text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	33.47±4.28	22.59±3.43*	178.43±8.17	163.54±7.13*
治疗	45	33.56±4.39	16.32±3.21* [▲]	179.58±8.24	152.36±7.21* [▲]

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

治疗过程中, 对照组出现头晕 1 例、恶心 1 例、腹泻 1 例、乏力 2 例, 不良反应发生率为 11.11%, 治疗组出现头晕 2 例、恶心 1 例、腹泻 1 例, 不良反应发生率为 8.89%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

帕金森痴呆属于中枢神经系统退行性疾病, 主要病理改变是脑黑质多巴胺能神经元坏死, 基底节、海马等部位出现病变, 病因较为复杂, 多认为与遗传基因突变、年龄、环境毒素等有关^[9]。目前该病发病机制尚未完全明确, 认为与氧化应激反应有关, 机体内自由基清除能力降低, 导致自由基毒性损伤机体和细胞, 此外与炎性反应、细胞凋亡均存在密切联系。

目前帕金森痴呆尚无特效治疗方法, 主要通过增强神经功能、减轻神经细胞损伤, 从而改善临床症状。盐酸美金刚是一种非竞争性天冬氨酸受体拮抗药, 可有效促使大脑皮质和边缘系统的 BDNF mRNA 的表达, 增加 BDNF 受体亚型 trkb, 实现保护患者神经细胞功能, 改善认知功能的作用^[15]。同时此种药物可通过促进患者体内多巴胺释放, 兴奋多巴胺受体, 改善患者运动功能, 同时也能有效阻断甲基-D-天冬氨酸受体, 防止谷氨酸引发的此受体兴奋过度, 增强患者记忆功能^[16]。但该药物长期服用容易引起耐药性发生, 严重者导致毒副作用发生。

祖国医学将帕金森痴呆归于“健忘”等范畴,

认为其发病机制为脏腑失调、元气不足、脑失濡养、痰瘀互结、损伤脑络、神机失用。肝郁气滞、肾精亏虚、筋骨失养、精血衰耗、痰浊内蕴、脑髓失充、上扰神明、肢体震颤。中医治疗原则是清热解毒、益智养肝、滋阴补肾。苁蓉益肾颗粒属于纯中药制剂, 现代药理研究表明, 苁蓉益肾颗粒中的有效成分可作用于脑髓等神经组织, 能够有效保护乙酰胆碱酯酶神经元, 改善中枢多巴胺神经系统^[12]。还能有效清除活性氧和机体多余自由基, 降低超氧化物歧化酶水平, 抗氧化能力较强。此外还可降低胆碱酯酶活性, 通过改善神经递质水平, 抗神经细胞凋亡, 从而改善神经功能。有研究表明, 苁蓉益肾颗粒治疗帕金森痴呆患者, 能够有效提高日常生活能力和生活质量^[13]。

大量研究证实, 蛋白的过度表达可导致神经变性, 并通过引起细胞死亡而引发帕金森痴呆^[14]。PARK7 作为染色体遗传基因, 在帕金森病早期发作中起着重要作用, 具有蛋白水解酶功能, 同时还具有抗氧化应激作用^[15]。有研究发现, PARK7 的抗氧化应激功能与帕金森病存在密切联系^[16]。IFN- γ 属于小分子多肽, 能够有效调节细胞功能, 主要由自然杀伤细胞、T 淋巴细胞等产生, 通过激活单核-巨噬细胞, 从而刺激其分泌细胞因子, 参与急性炎症反应, 激活小胶质细胞, 损伤多巴胺能神经细胞, 并促进其凋亡^[17]。

本研究结果显示, 治疗组 ADL、UPDRS 评分优于对照组, 提示苁蓉益肾颗粒联合盐酸美金刚片

治疗对改善患者生活质量及认知功能具有显著的作用。另有研究表明, 苻蓉益肾颗粒联合西药治疗帕金森痴呆患者, 能够有效改善患者日常生活能力及认知功能, 同时对改善患者 SOD、GSH-Px、MDA 水平, 提高临床疗效也尤为重要^[12]。本研究结果显示, 治疗组定向力、语言能力、计算力和注意力、记忆力评分以及总有效率优于对照组, 提示药物联合有助于改善患者认知功能, 与苻蓉益肾颗粒与盐酸美金刚片均能有效减少脑组织神经元坏死, 改善神经功能和提高记忆力有关。本研究进一步对与疾病相关的血清 PARK7、IFN- γ 水平进行检测, 结果显示, 治疗组血清 PARK7、IFN- γ 水平优于对照组, 提示药物联合治疗可有效改善血清 PARK7、IFN- γ 水平。本研究对不良反应发生率情况进行统计, 发现两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 表明药物联合治疗安全性较好。

综上所述, 苻蓉益肾颗粒联合盐酸美金刚片治疗帕金森病具有较好的临床疗效, 可有效提高患者生活质量和日常生活能力, 改善认知功能, 降低血清 PARK7、IFN- γ 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 潘宁丰, 叶 民. 帕金森痴呆的临床诊断相关指标的研究进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(6): 473-476.

[2] 范伟女, 洪文轲, 管琼峰. 盐酸美金刚治疗帕金森痴呆患者的疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(5): 722-724.

[3] 谢静红. 帕金森病的中医药治疗近况 [J]. 光明中医, 2017, 32(14): 2137-2139.

[4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病痴呆的诊断与治疗指南 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 635-637.

[5] 郑筱萸. 中医新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 1-99.

[6] Folstein M F, Folstein S E, Mchugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatric Res*, 1975, 12(3): 189-198.

[7] Caplan B. *Lawton-Brody iADL Scale* [M]. New York: Springer New York, 2011: 210-213.

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

[9] 钟德芳. 帕金森病痴呆的临床特征及诊治研究进展 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(7): 163-164.

[10] 高 伟. 盐酸美金刚对帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的改善效果分析 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(12): 113-114.

[11] 倪小青, 张家伟, 张晓飞, 等. 盐酸美金刚治疗老年帕金森病痴呆患者的临床疗效 [J]. 中国老年学, 2013, 33(20): 4969-4970.

[12] 吴晶晶, 张临洪. 苻蓉益智胶囊治疗帕金森性痴呆的临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 158-160.

[13] 顾 超, 沈 婷, 袁灿兴, 等. 苻蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片治疗帕金森病痴呆的临床研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2377-2380.

[14] Camargo C H F, Serpa R A, Matnei T, *et al.* The perception of apathy by caregivers of patients with dementia in Parkinson's disease [J]. *Dement Neuropsychol*, 2016, 10(4): 339-343.

[15] 时 鹏, 屈洪党, 李 强, 等. 帕金森病患者血清活化 T 细胞趋化因子和炎症因子水平及其临床意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(9): 1132-1135.

[16] 崔桂萍, 刘 萍. 脑卒中患者血清 PARK7 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2013, 53(24): 12-14.

[17] 王叶冉, 刘雨辉, 梁春荣, 等. 帕金森病患者血清炎症因子水平及其临床意义 [J]. 重庆医学, 2014, 43(15): 1848-1850.