

天麻钩藤颗粒联合司来吉兰治疗帕金森病的临床研究

左 朋

郯城县妇幼保健计划生育服务中心 神经内科, 山东 临沂 276199

摘要: **目的** 研究天麻钩藤颗粒联合盐酸司来吉兰片治疗帕金森病的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 12 月—2017 年 9 月在郯城县妇幼保健计划生育服务中心进行治疗的帕金森病患者 78 例为研究对象, 采用 Excel 表法随机分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。对照组患者于早餐后 1 h 口服盐酸司来吉兰片, 第 1~3 天, 1 片/次, 1 次/d, 第 4 天后若无异常则调整剂量至 2 片/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服天麻钩藤颗粒, 5 g/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组患者的自主神经症状量表 (SPOCA-AUT) 评分、帕金森病综合评分量表 (UPDRS) 评分、改良 Webster 评分、血清学指标和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 76.9%、92.3%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 SPOCA-AUT、UPDRS 和改良 Webster 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组评分明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、丙二醛 (MDA) 和血清胱抑素 C (Cys-C) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的不反应率分别为 7.7%、10.3%, 两组不良反应率比较没有统计学意义。**结论** 天麻钩藤颗粒联合盐酸司来吉兰片治疗帕金森病疗效显著, 可降低机体炎症程度, 改善患者神经功能、认知功能和运动能力, 且安全性较好, 具有一定的临床推广运用价值。

关键词: 天麻钩藤颗粒; 盐酸司来吉兰片; 帕金森病; SPOCA-AUT 评分; UPDRS 评分; 改良 Webster 评分; 血清学指标
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)08 - 1902 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.010

Clinical study on Tianma Gouteng Granules combined with selegiline in treatment of Parkinson's disease

ZUO Peng

Department of Neurology, Tancheng Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Linyi 276199, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Tianma Gouteng Granules combined with Selegiline Hydrochloride Tablets in treatment of Parkinson's disease. **Methods** Patients (78 cases) with Parkinson's disease in Tancheng Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center from December 2016 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups according to Excel Tablet method, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Selegiline Hydrochloride Tablets 1 h after breakfast, 1 tablet /time, once daily in 1 — 3 d, then dosage changed to 2 tablets/ time, once daily if there was no abnormality after 4 days. Patients in the treatment group were *po* administered with Tianma Gouteng Granules on the basis of the control group, 5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the SPOCA-AUT scores, UPDRS scores, improved Webster scores, the serological indexes and adverse reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 76.9% and 92.3%, respectively, and there was differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the SPOCA-AUT scores, UPDRS scores, and improved Webster scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , IL-6, MDA, and Cys-C levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reaction

收稿日期: 2018-02-19

作者简介: 左 朋 (1970—), 男, 山东博兴人, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为脑血管病。E-mail: 13853986987@163.com

in the control and treatment groups were 7.7% and 10.3%, respectively, and there was no differences between two groups. **Conclusion** Tianma Gouteng Granules combined with Selegiline Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of Parkinson's disease, can reduce the degree of inflammation, and improve neurological function, cognitive function, and exercise capacity, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Tianma Gouteng Granules; Selegiline Hydrochloride tablets; Parkinson's disease; SPOCA-AUT score; UPDRS scores; improved Webster score; serological index

帕金森病也称为震颤麻痹症,是中老年人常见的神经系统变性疾病,表现为动作迟缓、震颤、强直和姿势平衡调节异常,对患者的生活质量影响较大^[1]。迄今为止病因仍不清楚,目前的研究倾向于认为年龄老年化、遗传易感性和环境毒素的接触等综合因素有关。临床一线治疗药物有左旋多巴、多巴丝肼等,虽疗效确切,但随着用药周期延长或剂量增大,患者耐受性逐渐下降,且不良反应发生率也相应增加^[2]。司来吉兰为选择性不可逆单胺氧化酶B抑制剂,能抑制多巴胺的再摄取及突触前受体,近年来在帕金森病的临床治疗中发挥重要作用^[3]。麻钩藤颗粒是由天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芪、益母草等组成的中成药,能提高机体的抗氧化和清除自由基能力,保护多巴胺能神经元,显著降低脑内乙酰胆碱酯酶活性,对于改善帕金森病患者症状和体征具有积极意义^[4]。因此本研究选取2016年12月—2017年9月在郟城县妇幼保健计划生育服务中心进行治疗的78例帕金森病患者采用天麻钩藤颗粒联合盐酸司来吉兰片进行治疗,取得了临床预期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年12月—2017年9月在郟城县妇幼保健计划生育服务中心进行治疗的帕金森病患者78例为研究对象,患者均符合中华医学会制定的《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[5]。其中男性患者47例,女性患者31例;年龄51~78岁,平均年龄(60.3±5.4)岁;病程2.3~5.6年,平均病程(4.2±2.2)年。

入组标准:(1)患者及家属知情,同意参加研究;(2)年龄范围50~75岁,病程≥3年;(3)治疗前3个月无天麻钩藤颗粒和盐酸司来吉兰片等药物服用史。

排除标准:(1)精神疾病或治疗依从性差不愿配合治疗者;(2)严重心、肺、肝和肾功能障碍影响药物代谢者;(3)对天麻钩藤颗粒和盐酸司来吉兰片过敏者。

1.2 药物

盐酸司来吉兰片由南京绿叶思科药业有限公司生产,规格5 mg/片,批号20151013、20160216;天麻钩藤颗粒由成都九芝堂金鼎药业有限公司生产,规格5 g/袋,批号20150512、20160823。

1.3 分组和治疗方法

采用Excel数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各39例。其中对照组男23例,女16例;年龄53~75岁,平均(60.7±5.7)岁;病程2.5~6.1年,平均(4.3±2.1)年;治疗组男24例,女15例;年龄56~73岁,平均(61.2±5.3)岁;病程2.7~5.9年,平均(4.1±2.3)年。两组患者性别、年龄、病程等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者早餐后1 h口服盐酸司来吉兰片,第1~3天,1片/次,1次/d,第4天后若无异常调整剂量至2片/次,1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服天麻钩藤颗粒,5 g/次,3次/d。两组患者均持续治疗12周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

疗效判定用改良Webster症状评分量表进行评估。显效:减分率>50%;好转:减分率20%~50%;无效:减分率<20%。

减分率=治疗前后评分差/治疗前评分

总有效率=(显效+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 SPOCA-AUT评分^[7] 包括泌尿系统(排尿)、胃肠道、心血管系统、瞳孔调节、体温调节和生殖系统功能(性功能)6个方面,涵盖23条症状,总分69分,评分分值与神经功能呈正比。

1.5.2 UPDRS评分^[8] 包含17个指标,每个指标得分0~5分,评分分值与症状呈正比。

1.5.3 改良Webster评分^[6] 共分10项,每项记3分,1~10分为轻度障碍,11~20分为中度,21~30分为重度。

1.5.4 血清学指标 治疗前后于清晨抽取患者静脉血10 mL,高速离心分离后待检测。对患者的血清

学指标肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、丙二醛 (MDA) 和血清胱抑素 C (Cys-C) 水平采用酶联免疫吸附法 (ELLISA) 测定, 仪器为贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪, 试剂盒购于上海酶联生物科技, 严格按照说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

观察两组患者用药期间不良反应发生情况, 如恶心、呕吐、头晕、失眠及便秘等, 比较不良反应发生率。

1.7 统计学方法

利用统计学软件 SPSS (V19.0) 对数据进行处理分析, 正态计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 12 例, 好转 18 例, 无效 9 例, 总有效率为 76.9%; 治疗组患者显效 19

例, 好转 17 例, 无效 3 例, 总有效率 92.3%, 两组患者总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 SPOCA-AUT、UPDRS 和改良 Webster 评分比较

治疗后, 两组 SPOCA-AUT、UPDRS 和改良 Webster 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 SPOCA-AUT、UPDRS 和改良 Webster 评分明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、MDA 和 Cys-C 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	12	18	9	76.9
治疗	39	19	17	3	92.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 SPOCA-AUT、UPDRS 和改良 Webster 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 2 Comparison on SPOCA-AUT, UPDRS, and improved Webster scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	SPOCA-AUT 评分		UPDRS 评分		改良 Webster 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	23.45 \pm 5.16	16.45 \pm 3.35*	84.47 \pm 8.12	62.12 \pm 6.85*	20.27 \pm 5.53	14.82 \pm 3.62*
治疗	23.58 \pm 5.28	11.25 \pm 2.17* [▲]	84.44 \pm 8.03	49.34 \pm 6.53* [▲]	19.58 \pm 5.64	9.65 \pm 2.14* [▲]

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 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(pg·L ⁻¹)	MDA/(μ mol·L ⁻¹)	Cys-C/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	89.87 \pm 14.13	68.21 \pm 4.32	8.17 \pm 1.04	1.27 \pm 0.15
	治疗后	47.57 \pm 11.23*	51.64 \pm 3.18*	6.15 \pm 0.65*	1.12 \pm 0.09*
治疗	治疗前	88.39 \pm 15.58	67.86 \pm 4.03	8.11 \pm 1.01	1.28 \pm 0.14
	治疗后	36.51 \pm 10.32* [▲]	37.54 \pm 2.73* [▲]	5.13 \pm 0.46* [▲]	0.93 \pm 0.07* [▲]

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

2.4 两组患者不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心、头晕、头痛各1例, 不良反应率为7.7%。治疗组发生头晕、失眠各1例, 恶心2例, 不良反应发生率为10.3%, 两组患者不良反应率比较没有统计学意义。

3 讨论

帕金森病主要病理变化为中脑黑质、脑桥蓝斑和迷走神经背核等的色素细胞变性、减少、脱失, 使作用于纹状体的多巴胺递质生产障碍, 造成多巴胺能系统和胆碱能系统的不平衡, 抑制乙酰胆碱的能力降低, 使得乙酰胆碱的兴奋作用相对增强, 而引起诸如静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势不稳等一系列临床表现^[9]。临床上无论药物或手术都只能改善症状不能阻止病情的发展, 更无法治愈, 因此寻求能延缓、阻止甚至逆转神经变性过程的药物, 保护神经元的损伤已成为临床期望所在^[10]。

自20世纪60年代以来, 左旋多巴类药物的广泛应用为帕金森病患者的治疗带来了福音, 但随着用药时间和用药剂量的增加, 疗效也随之下降, 且神经毒副作用、开-关现象和消化道症状等不良反应越来越多^[11]。近年来诸多文献报道显示^[12], 在常规西药治疗的基础上联合中药能显著提高帕金森病治疗的疗效, 对降低不良反应发生率、改善患者病情和提高预后具有积极意义。司来吉兰为左旋多巴增效药, 为苯乙胺的左旋炔类衍生物, 是一种选择性单胺氧化酶B不可逆性抑制药, 具有直接或间接的抗氧化活性, 能增加纹状体内SOD活性, 可延缓多巴胺神经元的增龄性改变; 另可阻断多巴胺的代谢, 抑制多巴胺的降解, 亦可抑制突触处的再摄取, 从而延长多巴胺的作用时间, 改善帕金森病患者的临床症状。此外, 司来吉兰还具有药物作用时间长、神经保护、神经成型等优点, 能对多巴胺内源性不足进行有效弥补^[13]。帕金森病在古代中医文献中最早记载的是“颤振”, 《证治准绳》云: “颤者摇也, 振者动也”^[14]。中医认为本病为脑髓与肝、脾、肾等脏器受损而发生的退行性病变, 与心有一定关系, 病机是本虚标实。本虚是指肝肾督脉虚; 标实指风痰瘀。天麻钩藤颗粒具有平肝息风、清热活血、补益肝肾的功效, 可以明显改善帕金森病临床症状, 且副作用小, 安全有效^[15-16]。本研究中, 对照组患者的总有效率为76.9%, 而治疗组总有效率为92.3%, 两组比较差异具有显著的统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者SPOCA-AUT、UPDRS

和改良Webster评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗后治疗组评分明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。此外, 对照组和治疗组的不良反应率分别为7.7%、10.3%, 差异无统计学意义。

帕金森病患者机体损伤过程中存在大量自由基, 导致脂质过氧化损伤, 使机体内的丙二醛(MDA)水平升高。MDA为体内脂质过氧化反应的最终代谢产物, 血清MDA水平反映体内氧自由基的水平^[17]。Cys-C是一种分泌性蛋白质, 广泛存在于各种体液中, 参与肿瘤的侵袭和转移, 参与炎症过程以及一些神经性疾病^[18]。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的促炎性因子, 为炎症启动的重要因子, 可促进炎性细胞聚集, 加重炎症反应^[19]。IL-6主要由单核巨噬细胞、成纤维细胞等产生, 刺激干细胞合成急性期蛋白, 参与炎症反应^[20]。TNF- α 、IL-6这两种细胞促炎细胞因子能够诱发神经元的受损或凋亡^[21]。本研究结果显示, 治疗后两组患者血清中TNF- α 、IL-6、MDA和Cys-C水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述, 天麻钩藤颗粒联合盐酸司来吉兰治疗帕金森病疗效显著, 可降低机体炎症程度, 改善患者神经功能、认知功能和运动能力, 且安全性较好, 具有一定的临床推广运用价值。

参考文献

- [1] 田明秀, 张志清, 解洪荣, 等. 帕金森病发病机制的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16): 3597-3601.
- [2] 林清, 罗永杰. 帕金森病药物治疗研究进展 [J]. 现代临床医学, 2016, 42(2): 86-89.
- [3] 李凤, 陈明, 马勋泰, 等. 甲磺酸雷沙吉兰治疗原发性帕金森病的随机、双盲、安慰剂对照临床试验 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(7): 696-699.
- [4] 张桂萍, 曹晓岚. 天麻钩藤饮的现代临床应用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 366-368.
- [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委员会. 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] 赵全军, 田增民, 李士月, 等. 改良Webster症状评分量表在帕金森病手术疗效评估中的意义 [J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(1): 83-84.
- [7] Visser M, Marinus J, Stiggelbout A M, et al. Assessment

- of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(11): 1306-1312.
- [8] 陈海波. 统一帕金森评定量表 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1): 61-62.
- [9] 王云甫. 帕金森病发病机制的研究进展 [J]. 郟阳医学院学报, 2009, 28(2): 198-200.
- [10] 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.
- [11] Schuepbach W M, Rau J, Knudsen K, *et al*. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 610-622.
- [12] 张小芳, 季 超, 刘雨芙. 中西医结合治疗帕金森病的现状和研究进展 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(15): 115-116, 118.
- [13] 白玉娟, 朱 兵, 冯利东, 等. 司来吉兰与左旋多巴二者联用治疗帕金森病运动障碍的临床效果 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(15): 115-116.
- [14] 刘金涛, 金 燕, 陈 叶, 等. 中医药治疗帕金森病研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(18): 2050-2052.
- [15] 赵亚明, 胡 琦. 天麻钩藤颗粒联合左旋多巴治疗帕金森病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 403-406.
- [16] 刘 娜, 陈红梅. 天麻钩藤颗粒联合美多巴治疗帕金森病 68 例疗效观察 [J]. 辽宁医学杂志, 2012, 26(6): 314.
- [17] 陈建华, 刘晓娟, 曾 鸿. 帕金森病患者血清 Vit-E、Vit-C、MDA 含量变化及其意义 [C]. 2006 年贵州省医学会神经病学分会学术年会论文汇编. 贵阳: 贵州省医学会神经病学分会, 2006: 123-124.
- [18] 马战友. 白细胞介素 17、胱抑素 C、同型半胱氨酸在帕金森病患者中的表达及价值评价 [J]. 北方药学, 2017, 14(7): 98-99.
- [19] 赵雪晴, 牛 平, 苏 岑. 帕金森病患者血清 TNF- α 、sTNFR1、sTNFR2 水平的检测及临床意义 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(10): 900-903.
- [20] 蔡江萍, 李国前, 洪全龙, 等. 帕金森病患者 UA、IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平的表达及与认知功能的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5051-5052.
- [21] 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.