

补肾止颤方颗粒治疗肝肾不足型帕金森病的疗效观察

张凌凌, 高 晗, 索李慧, 李文涛*

上海中医药大学附属市中医医院 脑病科, 上海 200071

摘要: 目的 观察补肾止颤方颗粒治疗肝肾不足型帕金森病的临床疗效。方法 符合标准的 80 例患者随机分为对照组和治疗组。治疗组口服补肾止颤方颗粒剂, 对照组口服补肾止颤方安慰剂, 两组均治疗 12 周。分别在治疗 6、12 周观察国际运动障碍学会统一帕金森病评定量表 (MDS-UPDRS) 评分、帕金森病生活质量量表 (PDQ-39) 评分变化。结果 和治疗前相比, 治疗组 MDS-UPDRS 评分、PDQ-39 评分在治疗 6、12 周均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗 12 周时, 治疗组 MDS-UPDRS 评分、PDQ-39 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 补肾止颤方可改善肝肾不足型帕金森病患者症状及生活质量。

关键词: 补肾止颤方; 帕金森病; 国际运动障碍学会统一帕金森病评定量表评分; 帕金森病生活质量量表评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)02 - 0256 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.009

Clinical Observation on Bushen Zhiqian Decoction Granules in treatment of Parkinson's Disease of liver and kidney deficiency

ZHANG Ling-ling, GAO Han, SUO Li-hui, LI Wen-tao

Department of Neurology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Bushen Zhiqian Decoction Granules in treatment of Parkinson's Disease of liver and kidney deficiency. **Method** Eighty patients meeting the criteria were randomly divided into control and treatment group. The treatment group was given Bushen Zhiqian Decoction Granules, and the control group was given Bushen Zhiqian Decoction placebo. Both groups were treated for 12 weeks. The International Society of Movement Disorders Uniform Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQ-39) scores were observed at 6 and 12 weeks after treatment. **Results** Compared with before treatment, MDS-UPDRS score and PDQ-39 score in treatment group were significantly decreased at 6 and 12 weeks of treatment ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, MDS-UPDRS score and PDQ-39 score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bushen Zhiqian Decoction Granules can improve the symptoms and life quality of patients with Parkinson's disease of liver and kidney deficiency.

Key words: Bushen Zhichan Decoction Granules; Parkinson's disease; MDS-UPDRS score; PDQ-39 score

帕金森病是一种中老年人常见的神经系统变性疾病, 以动作缓慢、震颤、强直为特征, 同时伴有精神症状、自主神经症状、睡眠障碍等多种非运动症状, 表现为全身多系统病变的症候群。目前的治疗方法缺乏神经保护的确凿证据, 以对症治疗为主。在临床中总结出的补肾止颤方在临床实践中发现对肝肾亏虚型帕金森病有一定治疗作用, 尚待规范的临床研究证实。动物实验研究表明, 补肾止颤方具

有抗兴奋性氨基酸毒性作用, 减轻帕金森病大鼠多巴胺能神经元损伤, 改善大鼠行为学症状, 显示一定的神经保护作用^[1]。本研究通过随机双盲对照方法, 进一步评价补肾止颤方治疗帕金森病的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

来自 2019 年 3 月—2020 年 1 月上海中医药大学附属市中医医院脑病科门诊的帕金森病患者 80

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: 上海市“十三五”临床重点专科建设项目 (shslczdzk04901); 上海市中医医院第二届中医传承项目

作者简介: 张凌凌, 女, 汉族, 医学硕士, 主治医师, 研究方向是中医药治疗神经科疾病。

*通信作者: 李文涛, 医学博士, 主任医师, 研究方向是中医药治疗神经变性疾病。E-mail: lwt1132@163.com

例, 其中男性 45 例, 女性 35 例; 平均年龄 67.23 岁, 平均病程 3.58 年, H&Y 分级在 I~III 级, 平均 1.5 级。

纳入标准: 病例符合中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制定的帕金森病临床诊断标准^[2]。H&Y 分级为 I~III 级; 发病 0.5~5 年; 年龄 40~80 岁; 中医辨证分型为肝肾不足型^[3]; 本人自愿配合相关研究并签订知情同意书。经医院伦理委员会批准 (2018SHL-KY-25)。

排除标准: 实验前半年曾进行手术; 有严重高血压控制不满意者; 精神病、癫痫、孕妇及哺乳期妇女者; 帕金森综合征及帕金森叠加综合征; 合并严重动脉硬化、脑血管病并具有脑血管病引起的肢体功能障碍者; 有严重心衰、肾衰、肝功能异常、骨关节病等影响本病疗效评价者; 过敏体质或对试验药物和对照药物已知成分过敏者; 近 2 个月参加过其他临床试验者。

病例剔除脱落和中止试验: 受试者依从性差、未按规定用药、无法判断疗效或资料不全; 发生严重不良事件、发生并发症或特殊生理变化不宜继续接受试验; 患者自行退出者视为脱落; 试验中发生严重的安全性问题、或试验中发现药物疗效太差或无效等均可中止试验。

1.2 药物

补肾止颤方颗粒 (熟地 12 g、山药 12 g、山茱萸 12 g、肉苁蓉 9 g、制首乌 3 g), 由四川新绿色药业科技发展有限公司提供 (中药免煎颗粒质控均有 GMP 认证)。补肾止颤方颗粒安慰剂, 用上述药物剂量 1/20 做成。

1.3 分组和治疗方法

符合上述标准的 80 例患者随机分为治疗组和对照组。研究结束时, 对照组剔除 8 例 (3 例服药依从性差剔除, 5 例自觉疗效差退出), 治疗组剔除 6 例 (3 例服药依从性差剔除, 3 例自觉疗效差退出), 最终纳入统计分析的例数为对照组 32 例、治疗组

34 例。对照组男 18 例、女 14 例; 平均年龄 65.25 岁; 平均病程 3.2 年。治疗组男 21 例、女 13 例; 平均年龄 68.73 岁; 平均病程 3.6 年。两组患者的性别构成、年龄、病程、H-Y 分级等基线资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者治疗帕金森病西药在治疗前两 2 滴定后, 治疗期间西药用量不变。对照组口服补肾止颤方颗粒安慰剂, 1 剂/d, 分 2 次冲服。治疗组口服补肾止颤方颗粒, 1 剂/d, 分 2 次冲服。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 观察指标

研究中所有量表评价均由 2 名经过培训的医师独立完成, 对有异议之处, 经重新评估后确定。分别在治疗前, 治疗 6、12 周评价, 以量表分值的差异是否有统计学意义作为评价疗效的方法。

1.4.1 汉化版国际运动障碍学会统一帕金森病评定量表 (MDS-UPDRS) 评分 包括非运动症状、日常生活活动、运动检查和运动并发症, 总分值越高表示病情越重^[4]。

1.4.2 帕金森病生活质量量表 (PDQ-39) 评分 评价帕金森病患者生活质量的水平, 得分越高, 表明生活质量受损越严重^[5]。

1.5 不良反应观察

观察两组在治疗过程中可能发生的不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 治疗前后的比较采用配对 t 检验, 两独立样本的比较采用成组 t 检验。计数资料应用构成比进行统计描述, 采用 χ^2 检验进行两组间比较。等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 两组 MDS-UPDRS 评分

治疗组 MDS-UPDRS 评分在治疗 6、12 周均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗 12 周时, 治疗组 MDS-UPDRS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组 MDS-UPDRS 评分比较

Table 1 Comparison on MDS-UPDRS scores between two groups

组别	n/例	MDS-UPDRS 评分		
		治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周
对照	32	65.47 ± 17.39	59.63 ± 16.87	62.03 ± 15.38
治疗	34	63.24 ± 18.23	55.12 ± 17.90*	45.05 ± 15.97*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.2 两组 PDQ-39 评分比较

和治疗前相比, 治疗组治疗 6、12 周 PDQ-39

评分均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗 12 周时, 治疗组 PDQ-39 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 PDQ-39 评分比较

Table 2 Comparison on PDQ-39 scores between two groups

组别	n/例	PDQ-39 评分		
		治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周
对照	32	68.34 ± 12.44	63.41 ± 11.42	66.31 ± 9.89
治疗	34	69.47 ± 11.56	58.15 ± 10.55*	48.65 ± 9.35*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.3 不良反应观察

治疗期间, 两组患者均未发生严重不良反应。

3 讨论

帕金森病目前是仅次于阿尔茨海默病, 是位于第 2 位的神经退行性疾病^[6]。帕金森病是在多种原因 (遗传、感染、药物、氧化应激) 作用下脑内黑质多巴胺能神经元退行性病变, 接受黑质多巴胺能神经元投射的纹状体多巴胺含量明显下降, 或纹状体相应受体的退行性改变引起的。目前治疗方法有药物治疗、外科手术、细胞移植及基因治疗等。外科手术如立体定向苍白球或丘脑毁损术, 由于手术创伤较大, 代价昂贵, 适应对象受限, 不是一种理想方法。细胞移植及基因技术目前还不成熟, 主要在实验阶段, 因此药物治疗仍是主要方法。以多巴替代治疗为代表的药物, 多属于对症治疗的范畴, 虽然短期内可减轻患者症状, 但长期应用会带来症状波动、运动障碍、精神症状等多种副作用, 由于不能改善受损的多巴胺能神经元功能、也不能减缓黑质区多巴胺能神经元的退变, 所以不能阻止病程发展, 远期疗效较差。目前迫切需要治疗或延缓疾病发展的药物。

帕金森病属于中医“颤证”范畴, “诸风掉眩, 皆属于肝”, 该病多见于老年人, 肝肾不足是发病根本。“肝肾同源”, 肝肾亏虚尤以肾虚为主^[7-8]。补肾止颤方主要有熟地、山药、山茱萸、制首乌、肉苁蓉组成, 是在六味地黄丸“三补”基础上化裁而成。六味地黄丸是补肾阴经典方, 临床研究提示对帕金森病有一定治疗作用^[9-10]。去除“三泻”之后, 补肾作用更效宏力专, 再加肉苁蓉兼顾肾阳, 制首乌肝肾并补, 上述药物合用兼顾肝肾两脏, 滋补肾阴为主, 兼温肾养肝。

帕金森病是涉及多个系统的综合征, 临床表现

多样, 包括运动和非运动症状。帕金森病的病情评估主要依靠临床表现, 目前尚无可靠的客观指标。1987 年制定的统一的帕金森病评定量表 (UPDRS) 3.0 版, 包括精神、行为和情绪, 日常生活活动, 运动检查和运动并发症 4 个部分, 一直作为帕金森病监测疾病进展、评估治疗效果的综合评估工具。2002 年, 国际帕金森病和运动障碍协会制定的帕金森病评价量表 MDS-UPDRS 仍以 4 个部分为框架, 增加了更多的非运动症状, 调整了度量标准, 从而提高了对疾病早期评估的精确度, 增加了大量指导语从而规范测评, 更准确全面评价帕金森病的整体情况^[4, 11-13], 更能反映药物治疗的整体疗效^[14]。帕金森病 PDQ-39 量表包括 39 个问题 8 个维度, 反映过去一个月内帕金森病患者生活质量, 和帕金森病其他量表具有很高的拟合度, 是一种信度高的评价帕金森病生活质量的方法^[15]。

本研究显示, 服用补肾止颤方颗粒 12 周后, 患者的整体症状较治疗前有显著改善, 并显著优于对照组, 提示该方对帕金森病有一定治疗作用。同时患者整体生活质量有显著改善。如果进一步延长治疗疗程, 观察补肾止颤方治疗帕金森病的远期疗效, 将更有临床意义。

综上所述, 补肾止颤方可改善肝肾不足型帕金森病患者症状及生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li W H, Gao H, Li W T. Effects of combined Bushen Zhichan Recipe and levodopa in a rodent model of Parkinson disease: Potential mechanisms [J]. *Med Sci Monit*. 2020, 26: e922345.
- [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.
- [3] 中华全国中医学会老年脑病学术研讨会. 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): 39-40.
- [4] Goetz C G, Tilley B C, Shaftman S R, *et al.* Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170.
- [5] Thobois S, Lhommee E, Klingner H, *et al.* Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with pramipexole [J]. *Brain*, 2013, 136(5): 1568-1577.
- [6] Beal M F. Experimental models of Parkinson's disease [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2001, 2: 325-334.
- [7] 田盼盼, 赵 杨. 从肾论治帕金森病的研究思路及实践 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(17): 2073-2075.
- [8] 陈亚丽, 于 嵩, 王 旭, 等. 帕金森病与肾脑相济理论相关性研究. 环球中医药 [J]. 2018, 11(4): 574-576.
- [9] 孟 阔. 六味地黄丸治疗帕金森病作用机制的实验分析 [J]. 世界中医药, 2015, 10(11): 505
- [10] 李 莉, 孙彦蕊, 谭 静, 等. 司来吉兰与六味地黄丸联合治疗帕金森病的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(5): 46-47.
- [11] Lang A E, Eberly S, Goetz C G, *et al.* Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(14): 1980-1986.
- [12] Rodriguez-Blazquez C, Rojo-Abuin J M, Alvarez-Sanchez M, *et al.* The MDS-UPDRS Part II (motor experiences of daily living) resulted useful for assessment of disability in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(10): 889-893.
- [13] Raciti L, Nicoletti A, Mostile G, *et al.* Accuracy of MDS-UPDRS section IV for detecting motor fluctuations in Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(6): 1271-1273.
- [14] 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.
- [15] 冷历歌, 田增民. 帕金森病各项量表与 UPDRS 量表的拟合度分析 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2013, 26(6): 328-330.

[责任编辑 金玉洁]