

思路与方法

再论帕金森病的分期治疗 3 法

赵国华*

摘要 通过对帕金森病的反复临床实践和科学研究,在早年提出的帕金森病分期治疗 3 法的基础上,进一步厘定帕金森病的 3 期划分:早期,已经出现帕金森病症状,但时间比较短,症状比较轻,一般不影响社交、生活和工作,改良 Hoehn & Yahr 分级在 1.0~1.5 级者;中期,帕金森病的症状和体征逐渐加重,已经影响到患者的日常生活和社交活动,进入需要治疗阶段,改良 Hoehn & Yahr 分级在 2~3 级者;晚期,帕金森病的临床症状已经严重,左旋多巴制剂的疗效不足以维持患者的日常生活,改良 Hoehn & Yahr 分级在 4~5 级者。其治疗 3 法分别为:早期,中医中药疗法;中期,中西医结合疗法;晚期,多途径综合疗法。

主题词 帕金森病/中西医结合疗法

由于帕金森病是一种原因不明的(可能是多因素参与的)、多发于中老年人的、慢性、进行性加重的中枢神经系统变性疾病,所以病因治疗目标不明确,单纯的西药治疗又存在毒副作用大、易产生耐药等问题。一旦患了帕金森病,可能就终生相伴,而在帕金森病的不同时期,患者的体质状况、病因病机、临床表现等方面相差迥异。所以,对帕金森病患者的临床治疗,应该按照病程的不同时期、病情的不同分级采取不同的治疗方案。笔者曾经在《中医杂志》发表过“老年颤证分期治疗 3 法”^[1]之拙见,通过多年的临床实践和在帕金森病课题研究中的体会,认为对以前的观点有必要加以订正和完善,以期对帕金森病的临床诊治和科研有所裨益。根据帕金森病的病程特点和临床表现,大致可以分为早、中、晚 3 期,其临床治疗可分别采取中医中药疗法、中西医结合疗法、多途径综合疗法 3 法。

1 帕金森病的 3 期划分

1.1 早期:已经出现帕金森病症状,但时间比较短,症状比较轻,一般不影响社交、生活和工作;改良 Hoehn & Yahr 分级^[2]在 1.0~1.5 级者。

1.2 中期:帕金森病的症状和体征逐渐加重,已经影响到患者的日常生活和社交活动,进入需要治疗阶段;

改良 Hoehn & Yahr 分级在 2~3 级者。

1.3 晚期:帕金森病的临床症状已经严重,左旋多巴制剂的疗效不足以维持患者的日常生活;改良 Hoehn & Yahr 分级在 4~5 级者。

2 帕金森病的治疗 3 法

2.1 早期,中医中药疗法:帕金森病的实质是黑质纹状体多巴胺能神经元的程序化死亡。大量的研究证明了中药在帕金森病的神经保护方面的显著效果,中医中药对抗帕金森病西药的减毒增效和控制一些非运动障碍症状的作用得到一致肯定,并显示其能延缓疾病的进展。现代医学也不主张在帕金森病早期就使用左旋多巴制剂,美国权威的《神经病学》第 10 版^[3]提出“多巴节省策略”(dopa-sparing strategy),即提倡“应首先使用其他抗帕金森病药物以延缓左旋多巴的使用”。因此,帕金森病早期以中医中药治疗为主。中药含多种化学组分,能够针对疾病的多个靶点,在治疗帕金森病的众多因素、多病理靶点的复杂性疾病方面具有独特的优势,同一种中药可能通过多种作用途径或多靶点实现其神经保护作用。针对可能具有神经保护作用的中药的研究,将对帕金森病的早期治疗和治愈起到重要作用。早期的中医辨证治疗是根据帕金森病患者的具体情况,进行个体化治疗。

2.2 中期,中西医结合疗法:随着帕金森病症状的逐渐加重,患者的治疗企盼值也在不断升高,虽然中医中药有整体调整、毒副作用小、可以长期服用、不易产生耐药等优势,但因其起效慢,针对性差,尤其是在改善运动障碍方面难以迅速取效,恐难满足患者的需要;而西药左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂、抗胆碱能制剂在缓解震颤、强直、运动缓慢等帕金森病主症方面针对性强,起效快,但这些药物的毒副作用、耐药性将带来一定的隐患是肯定的和不可避免的。我们的研究^[4]及其他临床研究都证明了中医中药对抗帕金森病西药有减毒增效作用,因此,帕金森病中期采取中西医结合疗法,可以起到扬长避短、优势互补的作用。

20 世纪 60 年代以来的左旋多巴“替代疗法”,到目前为止一直是治疗帕金森病最基本、最有效的方法,但它不能减慢和阻止帕金森病的进程,并且随着应用

基金项目:“十五”国家科技攻关课题“帕金森病综合治疗优化方案研究”(2001BA701A35)

* 中国人民解放军总参谋部管理保障部医院帕金森病治疗中心,北京市西城区景山后街 41 号(100720)

收稿日期:2005-01-05

时间的延长,毒副作用会日益严重,新近的试验结果表明,该类物质不仅无法阻挡黑质多巴胺能神经元的继续变性,反而促进其程序化死亡。我们的治疗原则是在确保疗效的前提下,尽可能减少左旋多巴的使用,有目标地减少左旋多巴的用量对患者来说是有益的。我们的研究表明,中药对帕金森病有一定的治疗作用,可以增强左旋多巴的治疗作用,减少左旋多巴的用量。部分病例观察表明,中药加美多巴组治疗 8 周后使用美多巴剂量比治疗前减少 16.29%,与治疗前比较有明显差异;治疗 12 周后使用美多巴剂量比治疗前减少 14.47%,对照组美多巴用量仅减少 2.81%。说明中药对减少美多巴用量是可能的。

帕金森病通常有 5~8 年的所谓“蜜月期”,药物治疗对于控制运动症状有较好疗效,但是一旦经过了“蜜月期”,药物疗效下降,出现异动症、痛性痉挛、晨僵等并发症,严重影响患者的生活质量。而且帕金森患者往往合并许多非运动相关症状,如失眠、抑郁、便秘、疲劳和痴呆等,它们对患者的生活质量影响甚至超过运动症状。目前认为,这些非运动症状和左旋多巴制剂导致的并发症是影响患者生活质量的关键因素。因此,调节和控制非运动症状是治疗帕金森病的关键一环。我们的部分研究初步表明,中药治疗组主要症状如肢体拘挛、运动迟缓、颈背僵直、头晕、失眠多梦、腰酸腿痛、便秘等症状有明显改善,对照组仅肢体拘挛、运动迟缓、颈背僵直症状有明显改善;中药治疗组非运动症状疗效明显优于对照组,显示中医辨证论治在帕金森病诊疗中的优势。美多巴片虽然能使帕金森病患者达到满意的运动障碍治疗效果,但非运动症状及临床症状往往得不到相应的改善,可使患者的生活质量降低以致接受治疗的依从性降低,从某种意义上讲,非运动症状的改善较之单纯的运动障碍的改善更具有实际意义。在改善非运动症状的同时,尽量减少美多巴的不良反应和改善患者的生活质量,已成为中医治疗帕金森病的基本目标,也是中医学治疗帕金森病的主要优势。

2.3 晚期,多途径综合疗法:随着帕金森病病程的延长,临床症状亦愈来愈重,残疾、运动症状和非运动症状严重地折磨着帕金森病患者的肉体 and 心灵,会产生严重的心理障碍,以致形成不良的心理定势。左旋多巴制剂的疗效已经不足以维持患者的日常生活,而且耐药性及左旋多巴所致的迟发性运动障碍会越来越明显。因此,除了外科手术以外,帕金森病的晚期治疗应该是多途径综合治疗。中医中药可以有效地改善许多非运动症状,为患者减少痛苦;一些西药控释剂可以延长药物的有效血药浓度,使患者适当地安排自己的时

间;有效的心理治疗可以显著地改善患者的不良心理定势,配合药物治疗可以获得更好的疗效;温馨的家庭环境和科学的家庭护理在改善和提高患者的生活质量方面有着重要作用。

3 中医辨证

3.1 中医辨证应该注意的几个问题:(1)准确辨病是前提。由于我国对帕金森病的研究起步较晚,到目前为止,对帕金森病的认识还不够普及和深入,由于某些临床症状的相似,有不少病例被当作脑血管病或痴呆而误诊;也有把一些多系统萎缩误诊为帕金森病。这些疾病与帕金森病在治疗和预后等方面存在着相当大的差异。所以,不论是临床还是科研都应该把准确辨病作为前提。(2)辨病和辨证结合。在准确辨病的基础上,个体化辨证是中医临床治疗的关键。由于目前尚缺乏公认的、规范化、标准化的中医辨证标准,所以出现了帕金森病中医辨证分型歧异性大的问题,直接影响到帕金森病中医诊治规律的研究。即使如此,中医学的八纲辨证仍然适用于帕金森病的辨证。尤其是帕金森病的非运动症状对中医辨证有着重要价值。

3.2 中医证候的划分:由于帕金森病病因病机的复杂性和临床症状的多样性,为中医辨证分型增加了一定的难度。参照相关资料^[4],我们进行中医辨证分型的基本原则是:以中医学术语为主、兼顾中西医表述惯例,揭示病程的阶段性,表明病机的复杂性,提示基本症状的演进性,以及各证型的运动症状和非运动症状的共存性。在此,谨提出以下几个中医证候分型供临床参考:(1)肝郁脾滞型:单肢震颤/或和强直,幅度/或和程度较小,手部动作迟缓,协调能力减退,行走拖步,精神紧张时加重,表情淡漠,可有头胸前倾但不明显,精神抑郁,情绪不宁,胸胁胀痛,脘闷嗳气,偶有心悸,自汗或盗汗,气短乏力,舌淡暗或暗红、苔薄白或白腻,脉弦细或弦滑。(2)痰热动风型:单肢/或和单侧震颤/或和强直,幅度/或和程度较明显,启动困难但不明显,行走时头胸前倾、拖步、单侧上肢摆动减少,行动缓慢,神呆善忘,面红脂溢,心胸烦热,急躁易怒,胸脘痞满,头晕头痛,或头沉如裹,失眠耳鸣,口干口苦,多饮多汗,溲黄,便干,舌边尖红干裂、根部苔腻,脉细数弦滑。(3)气虚血瘀型:病程延绵日久,单侧/或和双侧震颤/或和强直,幅度/或和程度明显,项背僵直或肢体拘挛,启动困难,行走时头胸前倾、一侧上臂不摆,步态拖拉,行走不稳,转弯迟缓,语音单调,音量变低,表情呆滞,目合口开,流涎,面色淡白或萎黄,脂溢,肢麻体痛,气短心悸,腹胀,头晕眼花,可见幻视幻听,自汗,动则尤甚,小便频数,大便不调,舌质淡嫩,舌体胖,边有齿痕或舌萎、

苔薄白或白腻,脉沉细涩或结代。(4)阴虚血瘀型:病程日久,单侧/或和双侧震颤/或和强直,幅度/或和程度幅度较大,急躁时加重,颈背僵直,活动受限,笨拙迟缓,屈伸不能,行则偻附,依仗或依人而行,行走时头胸前倾明显,出现小碎步或慌张步态,一侧上肢不摆动或位于胯上,语音明显变低,但尚可听懂,神呆智减,消瘦,口唇紫暗,面色晦暗,午后颧红,五心烦热,腿痛腰酸,失眠多梦,头晕耳鸣,盗汗,夜间流涎,便秘,小便短赤,舌质紫暗有瘀点或瘀斑,舌体瘦而红干多裂,舌底脉络紫暗,苔少或剥苔或微黄光红无苔,脉沉弦细数。(5)精血亏虚型:病程日久,双侧震颤/或和强直,幅度/或和程度幅度明显加重,颈背僵硬,起坐困难,背曲肩随,难以独立行走,基本丧失自我生活能力,面色㿔白,头倾视深,畏寒肢冷,失眠头晕,涎多,食少,无汗,大便

黏滞稀溏,夜尿频,舌体胖,舌淡或紫暗,边有齿痕或舌萎,舌底脉络紫暗,苔薄白或滑腻,脉沉细或沉弦滑。(6)阴阳两虚型:病程日久,整个肢体僵直重度拘挛,活动严重受限,丧失自我生活能力,轮椅代步,起卧不能,声嘶音微,难以听清,发甲焦枯,汗出畏寒,唾吐清液,窍泻无度,小便失禁,大便秘结,排便无力,舌质嫩红或淡暗,舌体瘦小,舌苔薄白苔少或剥苔,脉细微沉细。

参考文献

- 1 赵国华.老年颤证分期治疗 3 法.中医杂志,1997,38(5):294~295.
- 2 陈海波.统一帕金森病评分量表.中华老年医学杂志,1999,18(1):61~63.
- 3 Lewis PR. MERRITT'S 神经病学,第 10 版.沈阳:辽宁科学技术出版社,2002:665.
- 4 中华全国中医学会老年医学学会.中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行).北京中医学院学报,1992,15(4):39~40.

干咳清糖浆镇咳祛痰的药效学研究

廖承建¹ 顾卫¹ 孟辉²

干咳清糖浆是在《温病条辨》桑杏汤基础之上加减而成的纯中药制剂,用于以干咳少痰或无痰、咽喉干燥、发热为主的上呼吸道感染,急、慢性支气管炎,支气管扩张,百日咳等属燥热伤肺或肺阴亏虚者。为了阐明其疗效的理论基础,我们进行了镇咳、祛痰的实验研究,现报告如下。

1 实验材料

动物为 NIH 小鼠,雌雄各半,由广东省医学实验动物中心提供,等级为清洁级(SPF)。干咳清糖浆由本院制剂室提供,磷酸可待因由中国医药工业公司青海制药厂生产,批号:711190;25%氨水由广州化学试剂厂生产,批号:20040208-3。CSW-1 超声雾化器(广东汕头光电仪器厂)。氯化铵由广州化学试剂厂提供,批号:2000402-2;氢氧化钠由广州化学试剂厂提供,批号:20020206。721 分光光度计由上海第三分析仪器厂制造。

2 对小鼠浓氨水致咳的止咳作用

小鼠 55 只,雌雄分别为 27 只、28 只,体重 20~24g,随机分为 5 组,即空白对照组(生理盐水组),可待因(0.05g/kg)阳性对照组,干咳清糖浆高(18ml/kg)、中(4.5ml/kg)、低剂量(1.1ml/kg)组,每组 11 只。其中中剂量组(4.5ml/kg)相当于临床病人给药剂量。动物连续灌胃给药 3 次,每天 1 次,末次给药 60 分钟后,将小鼠分别放入密闭的玻璃钟罩内,用超声雾化器吸入 25%浓氨水 20 秒,喷雾终止后,立即取出小鼠,记录 2 分钟内小鼠的咳嗽次数和潜伏期。结果显示,干咳清糖浆高、中剂量组给药后均明显对抗氨水所引起的咳嗽作用,并明显延长发生咳嗽的潜伏期(相关资料略)。

3 对小鼠气管酚红分泌的影响

小鼠 55 只,体重 20~24g,随机分为 5 组,生理盐水对照

组,氯化铵(0.18g/kg)阳性对照组,干咳清糖浆高(18ml/kg)、中(4.5ml/kg)、低(1.1ml/kg)剂量组。连续 3 天灌胃给药,实验前 24 小时禁食不禁水。末次给药后 30 分钟,腹腔注射 5%酚红生理盐水 500g/kg,注射后 30 分钟,处死动物。背部固定,分离气管取气管一段(最好组间气管长度相等)放入 1ml 生理盐水小烧杯振荡 30 分钟。将溶液吸入试管内,加 0.1ml 的 1mol/L NaOH,使冲洗液呈碱性,在波长 546nm 比色。将比色数值与酚红标准曲线比较,折算出酚红含量。结果显示,干咳清糖浆对小鼠气管酚红分泌有轻度的促分泌作用,但与生理盐水组比较无明显差异(相关资料略)。

4 讨论

干咳清糖浆由桑叶、苦杏仁、川贝母、梔子、沙参、淡豆豉、梨皮、桔梗、板蓝根、玄参、麦冬、甘草等 12 味中药组成,主治临床症状以干咳少痰或无痰、咽喉干燥、发热为主的上呼吸道感染,急、慢性支气管炎,支气管扩张,百日咳等属燥热伤肺或肺阴亏虚者为主的病证,临床上有显著疗效。中医认为,咳嗽与外邪侵袭及肺脾肾功能失调相关。《河间六书·咳嗽论》曰:“寒、暑、燥、湿、风、火六气,皆令人咳嗽,”风为六淫之首,风邪挟燥袭肺,肺失宣降可致咳;燥邪伤津而干咳少痰,咽喉干燥,治疗宜疏风清肺,润燥止咳,化痰止咳。干咳清糖浆对氨水刺激动物呼吸道黏膜引起咳嗽有显著抑制作用;可使气管分泌液体量增多,使痰变稀易咳出。现代药理研究已证实,桑杏汤具有发汗、解热、祛痰、止咳、平喘、止血作用,处方中川贝母以治虚咳著称,久咳则肺阴不足,川贝母合麦冬能加强润肺止咳的作用。梔子、玄参、桔梗、甘草能增强原处方的清热解毒和利咽作用。麦冬所含多种甾体皂甙、β-谷甾醇、氨基酸等,能增强网状内皮系统吞噬能力,升高外周血白细胞,提高免疫功能,体外实验对多种细菌有抑制作用。桑叶含有效成分槲皮素、紫槲皮甙、绿原酸,具有祛风清热、凉血明目等功效。

1 广东省惠州市中医医院,惠州市下角菱湖三路 1 号(516001)

2 暨南大学医学院

收稿日期:2005-04-26