

熄风定颤丸治疗肝肾不足型帕金森病患者 30 例临床观察

白清林¹ 马云枝²

(1. 河南省中医药研究院, 河南省郑州市城北路 7 号, 450004; 2. 河南中医学院第一附属医院)

[摘要] 目的 评价熄风定颤丸对肝肾不足型帕金森病(PD)患者的治疗作用。方法 将纳入的 60 例 PD 患者按标准对照 1:1 的比例, 随机分为治疗组、对照组各 30 例。两组均以美多巴为基础治疗药, 治疗组加服中药熄风定颤丸。通过对不同时点 Webster 总评分、PD 主症单因子评分的变化进行疗效的比较, 评估熄风定颤丸对 PD 的治疗作用。结果 治疗组总有效率为 76.67%, 对照组为 53.33%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 4、8、12 周 Webster 总评分均较治疗前明显下降, 且随疗程延长, 降低更加明显; 治疗组对静止性震颤、强直、双手动作减少因子 Webster 单因子评分的改善明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 熄风定颤丸可有效降低 PD 患者 Webster 评分, 显著改善 PD 患者的临床症状。

[关键词] 熄风定颤丸; 帕金森病; 肝肾不足证; Webster 评分; 颤证

Effect of Xifeng Dingchan Pill on the Syndrome of Liver and Kidney Deficiency of Parkinson's Disease: A Report of 30 Cases

BAI Qinglin¹, MA Yunzhi²

(1. The Academy of Traditional Chinese Medicine of Henan Province; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the therapeutic effect of Xifeng Dingchan Pill (Pill for stopping wind and tremor) on Parkinson's disease (PD). **Methods** Sixty PD patients were randomized into a treatment and a control group. The treatment group (30 cases) was given madopar and Xifeng Dingchan Pill and the control group (30 cases) was administered madopar only. The effect of Xifeng Dingchan Pill was evaluated according to the changes of Webster score and PD symptom factor score. **Results** The total effective rate of the treatment group was 76.67%, higher than 53.33% in the control group ($P < 0.05$). The total Webster score of the treatment group in 4, 8, 12 weeks after treatment was significantly reduced than before treatment, and the effect was more remarkable with the treatment course prolonged. The improvement of Webster single factor score of resting tremor, rigidity, and hand trembling was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xifeng Dingchan Pill is effective to lower the Webster score and improves the clinical symptoms of PD patients.

Key Words Xifeng Dingchan Pill; Parkinson's Disease; Syndrome of Liver and kidney deficiency; Webster score; Tremor syndrome

帕金森病(Parkinson Disease, PD)是一种常见的中枢神经系统慢性退行性疾病, 以静止性震颤、肌张力增高、运动迟缓、姿势反射障碍为主要临床表现。综合世界各国的资料, PD 的患病率为 10/10 万~405/10 万之间^[1]。随着我国老龄化进程的加速, PD 发病率有逐年增高的趋势, 由于 PD 呈进行性加重, 5~8 年后半数患者生活不能自理, 给患者家庭及社会造成沉重的经济负担。中医药治疗 PD 的证候及疗效机理相关研究已引起国内外学者的普遍关注与重视, 我们运用熄风定颤丸治疗帕金森病肝肾不足型患者进行随机对照临床研究, 通过对不同时点 Webster 总评分、PD 主症单因子评分变化的观察, 评价熄风定颤丸对 PD 的治疗作用。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

60 例 PD 患者均来自于 2007 年 8 月~2008 年 12

月河南中医学院第一附属医院门诊或住院患者, 按随机数字表法以 1:1 的比例分为治疗组、对照组各 30 例。若患者符合纳入标准的要求, 但已经服用与本试验相关的其他药物时, 应停药做 2 周的洗脱处理, 洗脱期后方可进入试验。治疗组 30 例, 男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 57~77 岁, 平均 (66.33 ± 6.06) 岁; 病程 10~64 个月, 平均 (36.63 ± 16.06) 个月; 病情程度(改良 Hoehn & Yahr 分级^[2]) 2 级 17 例, 2.5 级 7 例, 3 级 6 例。对照组男性 16 例, 女性 14 例; 年龄 55~75 岁, 平均 (65.73 ± 5.82) 岁; 病程 9~62 个月, 平均 (36.50 ± 13.20) 个月; 病情程度 2 级 19 例, 2.5 级 6 例, 3 级 5 例。两组患者年龄、性别、病程、病情程度方面比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 具有可比性。

2 诊断和辨证标准

西医诊断标准参照 2006 年中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组制订的帕金森病的诊断标准^[3]。肝肾不足型辨证标准参照中华全国中医学会

1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

老年医学会 1992 年公布的《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》^[4]中有关内容制订。

1.3 纳入标准

符合上述诊断和辨证标准者;改良 Hoehn&Yahr 分级^[2]在 2~3 级者;年龄 55~80 岁。

1.4 排除标准

合并有严重心、肝、肾疾病或多脏器衰竭者;精神病患者;滥用药物史或酗酒史者;孕期及哺乳期妇女;参加其他研究的患者。

1.5 剔除标准

入选后未用使用药物者;资料不全影响疗效或安全性判断者;经研究者判定,因不良事件或异常的实验室检测值无法继续试验者;使用了方案规定的禁用药品者,或合并服用其他抗 PD 药者。

1.6 脱落标准

受试者用药依从性差,接受治疗措施不能达到规定量的 80%或者大于 120%;在接受本方案治疗过程中,病情加重,须接受神经外科治疗者;受试者自愿退出试验。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予美多巴片(上海罗氏制药有限公司生产,国药准字:H10930198,250mg/片)口服,每次 1/4 片,每日 3 次。治疗组在对照组基础上口服熄风定颤丸(河南中医学院第一附属医院制剂科提供,组成:制首乌、龟甲、天麻、僵蚕、石菖蒲、川芎、白芍,药品批号:豫药制字 Z05010604),每次 6g,每日 3 次。两组疗程均为 12 周。

2.2 观察指标及疗效评定标准

依据改良 Webster 量表(10 项)^[5],分别于治疗前及治疗后 4、8、12 周计算两组患者 Webster 总评分及 Webster 各单因子评分(包括静止性震颤因子、强直因子、双手动作减少因子、姿势因子、步态因子)。临床疗效评定标准参照文献^[4]中有关内容制订,通过 Webster 总评分减分率判断临床疗效。尼莫地平法:减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。临床基本痊愈:减分率≥90%;显效:减分率≥60%但<90%;有效:减分率≥30%但≤60%;无效:减分率<30%。

2.3 统计学方法

采用 SAS6.12 进行统计分析。定量资料采用均数±标准差进行统计描述,采用 *t* 检验,不同时间点的比较采用重复测量的方差分析。定性资料采用频数、频率(或构成比)进行统计描述,采用 χ^2 检验、秩和检验。

3 结果

所有患者均完成临床观察,无剔除及脱落病例。

3.1 两组患者临床总疗效比较

治疗组临床基本痊愈 0 例,显效 5 例占 16.67%,有效 18 例占 60.0%,无效 7 例占 23.33%,总有效率为 76.67%;对照组临床基本痊愈 0 例,显效 1 例占 3.33%,有效 15 例占 50.0%,无效 14 例占 46.67%,总有效率为 53.33%。经秩和检验,两组患者临床疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者不同时间 Webster 总评分比较

表 1 示,与本组治疗前比较,治疗组治疗后 4、8、12 周评分均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或

表 1 两组 PD 患者不同治疗时间 Webster 总评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
治疗组	30	17.83±1.34	16.87±1.41*	14.90±1.61**△	10.67±3.26***▲△
对照组	30	17.80±1.40	16.90±1.58	16.17±1.93**	13.37±2.79***▲

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗后 8 周比较,▲ $P<0.01$;与对照组同时间点比较,△ $P<0.01$

表 2 两组 PD 患者不同治疗时间 Webster 各单因子评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	静止性震颤因子	强直因子	双手动作减少因子	姿势因子	步态因子
治疗组	治疗前	30	1.80±0.41	1.73±0.45	1.67±0.48	1.63±0.49	1.63±0.49
	治疗后 4 周	30	1.70±0.47	1.67±0.48	1.67±0.48	1.60±0.50	1.57±0.50
	治疗后 8 周	30	1.43±0.50**△	1.47±0.51*	1.47±0.68	1.50±0.51	1.47±0.51
	治疗后 12 周	30	1.23±0.43***△	1.17±0.38***△	1.27±0.52**△	1.27±0.52	1.27±0.52**
对照组	治疗前	30	1.77±0.43	1.70±0.47	1.73±0.45	1.67±0.48	1.60±0.50
	治疗后 4 周	30	1.73±0.45	1.67±0.48	1.70±0.47	1.63±0.49	1.67±0.50
	治疗后 8 周	30	1.70±0.47	1.60±0.50*	1.67±0.48	1.60±0.50	1.53±0.51
	治疗后 12 周	30	1.50±0.51*	1.47±0.51*	1.53±0.51	1.57±0.51	1.50±0.51

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同时间点比较,△ $P<0.05$

$P < 0.01$), 对照组治疗后 8、12 周评分与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 两组间比较, 在治疗后 8、12 周时, 两组评分有统计学差异($P < 0.01$), 治疗组优于对照组; 两组治疗后 12 周评分降低尤为显著, 与本组治疗后 8 周时差异均有统计学意义($P < 0.01$), 提示熄风定颤丸可以降低 PD 患者 Webster 评分, 并且随着疗程的逐步延长, 疗效增强。

3.3 两组患者 Webster 各因子比较

表 2 示, 治疗组与对照组的静止性震颤因子、强直因子均较治疗前有明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组双手动作减少因子和步态因子亦较治疗前有显著改善($P < 0.01$), 对照组对双手动作减少因子和步态因子均无明显改善($P > 0.05$)。两组均对姿势因子无明显改善($P > 0.05$)。组间比较, 治疗组 12 周时对静止性震颤、强直、双手动作减少因子的改善明显优于对照组($P < 0.05$)。

4 讨论

中医学认为, PD 多表现有肝肾不足的特征, 其病因病机与肝肾不足、肝风内动关系密切, 肝肾阴虚是本病的病理基础。《赤水玄珠》曰: “此病壮年鲜有, 中年以后乃有之, 老年尤多。夫老年阴血不足, 少水不能制盛火, 极为难治”。亦指出本病之发生与人体各脏器功能随着的年龄增长逐渐衰弱、肝肾阴精亏虚关系密切。基本治疗原则应为滋补肝肾、熄风定颤。熄风定颤丸由龟甲、制首乌、天麻、白僵蚕、石菖蒲、川芎、白芍 7 味药物组成。以龟甲、制首乌为君药, 龟甲以其味甘咸性寒, 滋阴潜阳, 益肾强骨; 制首乌以其味甘性微温, 养血益肝, 固精益肾, 两药合用, 肝肾得补、精血得充。以天麻、白僵蚕、白芍为臣药, 天麻养阴熄风, 白僵蚕化痰熄风, 白芍柔肝熄风; 佐以芳香化湿之石菖蒲既可醒脾和胃, 化浊祛痰, 以防君臣之药滋腻助湿之弊, 又能充养气血, 精血互化而佐助君臣, 又可开窍宁神; 川芎“辛香走窜而行气, 活血祛瘀以止血, 上行头目而祛风。并外彻皮毛, 旁通四肢, 为血中之气药”。综观本方, 性味以甘、咸为主, 滋肾补肝并重、熄风定颤兼顾, 使肝肾阴精得补, 阴阳得以平衡, 筋脉得以滋养, 髓海得充, 震颤则除。

现代药理研究证实, 龟甲能促进神经干细胞(NSC)和大鼠骨髓间充质干细胞(MSC)增殖^[6-7], 还可影响帕金森病大鼠行为和脑内多巴胺水平, 对大鼠帕金森病具有潜在的临床应用价值^[8]。何首乌有延缓衰老、抗氧化、抑制脑内单胺氧化酶等作用, 何首乌还能促进细胞代谢、防止纹状体中间神经元数量减少、提高 D_2 受体水平^[9]; 天麻、白芍含多种人体必需之氨基

酸、多糖等, 有镇静、催眠、抗惊厥等作用, 能明显抑制小鼠自主活动、减少大脑皮层自发电活动, 白芍对神经肌肉接头有阻断作用, 可松弛肌肉^[10]; 天麻素还能明显降低谷氨酸的作用, 减少谷氨酸引起的乳酸脱氢酶(LDH)的漏出及神经细胞死亡率, 减少小鼠模型“缺血再灌注损伤”脑细胞内 LDH 的漏出, 维持细胞膜的流动性, 并降低 LPO 的生成, 明显减轻神经原损伤程度^[11]。石菖蒲挥发油和其成分 β -细辛醚均能增强大鼠脑皮质神经细胞、Bcl-x 基因的表达, 而抑制大鼠神经细胞的凋亡^[12]。通过对白僵菌的液体培养及生物活性测定, 发现该菌代谢产物具有较强的清除自由基的活性^[13], 对单胺氧化酶 A 型(MAO-A)有较强的抑制活性^[14]。有关研究也表明补肾养肝类中药复方制剂具有保护神经、抑制细胞凋亡、提高神经递质含量、抑制氧化应激反应、低兴奋性毒性作用, 在帕金森病的治疗中发挥着重要作用^[15-17]。

本研究结果表明, 具有滋补肝肾、熄风定颤功能的熄风定颤丸可以显著改善帕金森病患者临床症状以及降低 Webster 评分, 对静止性震颤、强直、双手动作减少均有明显改善, 并且随着疗程的逐步延长, 疗效增强。提示熄风定颤丸治疗有利于改善帕金森病患者临床症状, 延缓疾病进程, 提高疗效。我们认为, 中药对 PD 患者临床症状的改善作用与中医治病重视整体观念、辨证论治, 具有从多靶点、多层次、多途径整体调节机体功能的优势有着密切的关系, 其作用机理有待进一步研究。

参考文献

- [1] 褚玉霞, 汪静. 帕金森病研究进展分析[J]. 医学综述, 2006, 12(18): 1112-1113.
- [2] 罗毅. 帕金森病的诊断标准及其评分[J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19(6): 325.
- [3] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.
- [4] 隆呈祥. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准[J]. 北京中医药大学学报, 1992, 15(4): 39-41.
- [5] 陈生弟. 帕金森病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 244-245.
- [6] 杜少辉, 陈东风, 李伊为, 等. 龟板对脑缺血大鼠骨髓间充质干细胞移植后分化为神经元的影响[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(3): 205-207.
- [7] 陈东风, 杜少辉, 李伊为, 等. 龟板对局灶性脑缺血后神经干细胞的作用[J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(4): 328-332.

我们拟疏肝健脾方以疏肝理气,健脾化湿,方中柴胡为疏肝解郁之要药;枳壳、八月札加强柴胡疏肝理气的功能;茯苓、白术、黄芪健脾益气化湿;苦参苦寒燥湿,清中下焦之热;陈皮有理气运脾调中之功。拉米呋定是一种目前临床广泛使用的脱氧核苷类似物,在慢性乙型肝炎患者的长期使用过程中出现 YMDD 变异^[10-12]。连续服用拉米呋定 1 年、2 年、3 年发生耐药变异的发生率约为 14%、38%、49%^[13],因此在慢性乙型肝炎的临床治疗过程中联合中医药的治疗是一种积极的尝试。

本研究结果显示,治疗组治疗 12 个月后肝功能指标 ALT 改善情况优于对照 1 组($P < 0.05$);HBeAg 阴转率在随访 6 个月时,治疗组明显优于对照 1、2 组($P < 0.05$);HBV DNA 阴转率,治疗组治疗 6 个月、12 个月和随访 6 个月均高于两个对照组($P < 0.05$);疗程及随访结束时,治疗组 HBV DNA 阳性患者中 YMDD 变异检出率低于对照 1 组($P < 0.05$);治疗组总有效率优于对照 1、2 组。提示中药疏肝健脾方的干预在一定程度上能降低或延缓拉米呋定耐药的发生,可改善肝脏生化学指标,提高抗病毒疗效。总之,疏肝健脾方联合拉米呋定治疗能积极改善慢性乙型肝炎患者的肝功能,改善临床证候,提高 e 抗原血清转换率及 HBV DNA 阴转率,同时对减少和减缓拉米呋定耐药的发生有积极的作用。

参考文献

- [1]叶永安,江锋,赵志敏,等.慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(3):256-258.
- [2]楼孝惠.慢性乙型肝炎中医证型的客观指标研究进展[J].

中国中医药科技,2003,10(6):393-394.

- [3]中华医学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [4]中国中医药学会内科肝病专业委员会.病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[J].中医杂志,1992,33(5):391.
- [5]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:145-148.
- [6]中华医学会肝脏病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- [7]邢练军,季光,王育群.乙肝辨证分型与病毒复制关系的初步研究[J].辽宁中医杂志,2001,28(12):710-711.
- [8]王伯祥.中医肝胆病学[M].北京:中国医药科技出版社,1993:84.
- [9]蒋健,高月求,吴潇,等.慢性乙型肝炎中医证型与实验室指标相互关系的研究[J].上海中医药杂志,2002,36(6):15-17.
- [10]Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for Patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease [J]. N Engl J Med, 2004, 351(15): 1521-1531.
- [11]Kobayashi S, Ide T, Sata M. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers[J]. J Hepatol, 2001, 34(4): 584-586.
- [12]Kirishima T, Okanoue T, Daimon Y, et al. Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chronic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment[J]. J Hepatol, 2002, 37(2): 259-265.
- [13]朱玫,姚广弼,钱又宏.慢性乙型肝炎病人出现 YMDD 变异后继续长期应用拉米呋定的疗效[J].肝脏,2002,7(2): 113-115.

(收稿日期:2009-04-02;修回日期:2009-09-28)

[编辑:邓媛]

(上接第 127 页)

- [8]李伊为,周健洪,陈东风,等.龟板对帕金森病大鼠行为和脑内多巴胺水平的影响[J].解剖学研究,2004,26(1):17-18,21.
- [9]和冠生,刘理,彭培国.何首乌对老年大鼠纹状体神经细胞 D₂ 受体的影响[J].中国老年医学杂志,1996,15(2):80.
- [10]何建成,袁灿兴,卫洪昌,等.滋补肝肾通络解毒中药对 PD 大鼠细胞凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2003,22(5):217.
- [11]侯家玉.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2003:185.
- [12]方永奇,匡忠生,谢宇辉,等.石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响[J].现代中西医结合杂志,2002,11(17):1647.
- [13]胡丰林,樊美珍,李增智,等.一种白僵菌代谢产物中生物活性物质的研究 I.具有清除自由基的活性物质的分离和制备[J].菌物学报.2000,19(4):522-528.

- [14]丁晓娟,胡丰林,樊美珍,等.不同菌株白僵菌代谢产物对大鼠肝线粒体单胺氧化酶的抑制作用研究[J].生物学杂志,2004,21(3):37-39.

- [15]Studer L, Spenger C, Seiler RW, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on neuronal structure of dopaminergic neurons in dissociated cultures of human fetal mesencephalon[J]. Exp Brain Res, 1996, 108(2): 328-336.
- [16]Alonso-Vanegas MA, Fawcett JP, Causing CG, et al. Characterization of dopaminergic midbrain neuron in a DBH:BDNF transgenic mouse[J]. J Comp Neurol, 1999, 413(3):449-462.
- [17]汪瀚,鲍远程,张波,等.抗震止痉胶囊对帕金森大鼠儿茶酚胺类神经递质含量的影响[J].中医药临床杂志,2007,19(2):126-128.

(收稿日期:2009-05-25;修回日期:2009-09-11)

[编辑:邓媛]