

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.03.012

补肾益髓法对帕金森病肾虚髓减证患者非运动症状的影响

陈路¹, 韦一佛², 刘明¹, 马丽珍¹, 陈志刚^{1*}

(1. 北京中医药大学东方医院, 北京市丰台区芳星园一区六号; 2. 西安市中医医院)

摘要 目的 观察补肾益髓法治疗帕金森病肾虚髓减证患者非运动症状的疗效。方法 将 60 例帕金森病肾虚髓减证患者随机分为治疗组和对照组各 30 例, 两组均以抗帕金森病西药治疗为基础, 治疗组加用补肾益髓法方药治疗 3 个月, 于治疗前及治疗 1、3 个月进行帕金森病睡眠量表 (PDSS)、疲劳量表、嗜睡量表、便秘量表评分, 于治疗前和治疗 3 个月采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 进行评分, 并判定临床疗效。结果 治疗 3 个月, 治疗组临床疗效总有效率为 90.00%, 对照组为 66.67%, 治疗组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗 3 个月 PDSS、疲劳量表、嗜睡量表、便秘量表评分均较本组治疗前降低, 且低于同时间对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗前后 MoCA 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 补肾益髓法可改善帕金森病肾虚髓减证患者疲劳、日间嗜睡、睡眠障碍、便秘等非运动症状。

关键词 帕金森病; 补肾益髓法; 肾虚髓减证; 睡眠障碍; 便秘; 疲劳

帕金森病的临床表现以运动症状为主, 但非运动症状在疾病早期也占据重要地位, 是导致残障、医疗花费及困扰患者的主要原因, 非运动症状中的精神症状和痴呆是与该病死亡率有关的两个重要危险因素^[1]。我们依据多年临床经验认为, 帕金森病的核心病机为肾虚髓减, 临床以补肾益髓法治疗帕金森病, 可改善患者的运动症状^[2]。本研究通过非运动症状相关量表探究补肾益髓法治疗帕金森病非运动症状的疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准采用中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组 2016 年发布的《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》^[3]。

中医诊断标准参考《中医老年颤证诊断和疗效评定标准 (试行)》^[4]中辨证为肾虚髓减证。主症: 头摇肢颤, 善忘, 甚或神呆; 次症: 头晕目眩, 耳鸣, 记忆力差, 或溲便不利, 寤寐颠倒, 甚则啼笑反常, 言语失序; 舌脉: 舌质淡红, 舌体胖大, 舌苔薄白, 脉多沉弱或弦细。

1.2 纳入标准

符合帕金森病西医诊断标准, 且辨证为肾虚髓减证者; 年龄 40 ~ 85 岁; 如已接受抗帕金森病药物治疗患者, 剂量稳定时间至少 30 天; Hoehn-Yahr 分级^[5] 1 ~ 4 级者。

1.3 排除标准

各种继发性帕金森综合征、帕金森叠加综合征者; 伴有痴呆、精神障碍等无法交流者; 合并严重肝、肾功能障碍者; 过敏体质及对已知相关中药成分过敏者; 已行脑深部电刺激术后患者。

1.4 一般资料

纳入北京中医药大学东方医院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月神经内科门诊及住院的帕金森病患者 60 例, 按随机数字表产生的随机序列将 60 例帕金森病患者分为治疗组和对照组, 每组 30 例。随机序列被放入按顺序编码、密封、不透光的信封中。当研究人员确定受试对象的合格性后, 按顺序拆开信封并将受试对象分配入相应的组。治疗组中男 17 例, 女 13 例; 年龄 41 ~ 82 岁, 平均 (61.23 ± 19.82) 岁; 病程 8 个月 ~ 6 年, 平均 (3.56 ± 2.15) 年。对照组中男 16 例, 女 14 例; 年龄 43 ~ 83 岁, 平均 (62.06 ± 19.35) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (3.79 ± 2.43) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学

基金项目: 北京市科技计划 (Z161100000516056)

* 通讯作者: chenzhigang64@126.com, (010) 67689776

意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 继续原有抗帕金森病西药治疗方案。患者常用抗帕金森病药物如下: 盐酸金刚烷胺片 (东北制药集团沈阳第一制药有限公司, 国药准字 H21020714), 每次 100 mg, 每日 1 或 2 次, 末次应在下午 4:00 前服用; 多巴丝肼片 (上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H10930198), 初始用量每次 62.5 ~ 125 mg, 每日 2 或 3 次, 根据病情逐渐加量, 最大每日剂量 1000 mg; 恩他卡朋片 [Orion Corporation (芬兰), 进口药品注册证号 H20040367] 每次 100 ~ 200 mg, 每日最多 1600 mg; 盐酸普拉克索片 [Boehringer-Ingelheim (德国), 进口药品注册证号 H20140917] 起始剂量每次 0.125 mg, 每日 3 次, 逐渐加到常用量 0.25 ~ 0.75 mg, 每日 3 次, 最大每日剂量 4.5 mg; 盐酸司来吉兰片 [Orion Corporation (芬兰), 进口药品注册证号 H20110397], 每次 2.5 ~ 5.0 mg, 每日 2 次, 早晨、中午服用。

治疗组: 在原有抗帕金森病西药治疗基础上加用补肾益髓法药物, 处方: 枸杞子、五味子、沙苑子、楮实子、肉苁蓉、天麻、山萸肉各成分的比例为 1:1.5:1:1:3:1.2:1.5。由康仁堂配方颗粒药房加工为配方颗粒, 每日 1 剂, 早晚分服。

两组治疗周期为 3 个月。

2.2 观察指标及方法

1) 帕金森病睡眠量表 (PDSS) [8] 根据患者睡眠质量、睡眠伴随症状对睡眠的影响等条目赋予一定分值, 可反映患者的睡眠质量; 2) 疲劳量表适用于筛查疲劳和评价其严重性; 3) 嗜睡量表 [9] 可以用来评价是否存在白天思睡及其严重程度; 3) 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) [10] 是主要用于轻度认知功能障碍的一种简便、快捷的筛查工具, 区别正常老人和轻度认知障碍患者的敏感度为 90%。4) 便秘量表 [11] 反应患者的便秘程度。于治疗前及

治疗 1、3 个月进行 PDSS、疲劳量表、嗜睡量表、便秘量表评分, 于治疗前及治疗 3 个月进行 MoCA 量表评分。

2.3 疗效判定标准

参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》[12] 拟定, 以手部动作迟缓 (包括书写障碍)、颈肩僵直、肢体拘挛、姿势、上肢协调不能、步态、颤振、面容、言语、生活自理力 10 项症状计分评级, 按其程度分为正常 (0 分)、轻度障碍 (1 分)、中度障碍 (2 分) 和重度障碍 (3 分), 1 ~ 10 分为轻度, 11 ~ 20 分为中度, 21 ~ 30 分为重度。

疗效指数 = (治疗前分数 - 治疗后分数) / 治疗前分数 $\times 100\%$, 临床痊愈: 疗效指数 = 100%; 明显进步: 疗效指数为 50% ~ 99%; 进步: 疗效指数为 20% ~ 49%; 稍有进步: 疗效指数为 1% ~ 19%; 无效: 疗效指数为 0。患者于治疗前后进行积分评定, 判定疗效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 比较采用单因素方差分析; 计数资料以频数、率描述, 采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组临床痊愈 0 例, 明显进步 0 例, 进步 11 例, 稍有进步 16 例, 无效 3 例, 总有效率 90.00%; 对照组临床痊愈 0 例, 明显进步 0 例, 进步 4 例, 稍有进步 16 例, 无效 10 例, 总有效率 66.67%。治疗组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间非运动症状相关量表比较

表 1 示, 治疗组治疗 3 个月时 PDSS、疲劳量表、嗜睡量表、便秘量表评分均较本组治疗前降低, 且治疗组治疗 3 个月时 PDSS、疲劳量表、嗜睡量表、便秘量表评分均低于同时间对照组 ($P <$

表 1 两组帕金森病肾虚髓减证患者治疗前后不同时间非运动症状相关量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PDSS	疲劳量表	嗜睡量表	便秘量表	MoCA
治疗组	治疗前	30	19.73 $\pm$ 6.69	53.20 $\pm$ 27.22	5.57 $\pm$ 3.30	12.20 $\pm$ 6.48	23.30 $\pm$ 3.96
	治疗 1 个月	30	17.50 $\pm$ 6.11	45.93 $\pm$ 23.94	4.27 $\pm$ 2.89	10.80 $\pm$ 5.74	-
	治疗 3 个月	30	15.47 $\pm$ 5.86 ^{*Δ}	35.47 $\pm$ 19.70 ^{*Δ}	3.43 $\pm$ 2.56 ^{*Δ}	7.20 $\pm$ 4.38 ^{*Δ}	24.10 $\pm$ 3.58
对照组	治疗前	30	19.87 $\pm$ 6.50	53.73 $\pm$ 27.94	5.70 $\pm$ 3.26	12.53 $\pm$ 6.34	22.50 $\pm$ 3.47
	治疗 1 个月	30	19.07 $\pm$ 6.17	51.93 $\pm$ 27.50	5.40 $\pm$ 3.02	11.53 $\pm$ 6.07	-
	治疗 3 个月	30	18.63 $\pm$ 5.97	50.67 $\pm$ 27.17	5.10 $\pm$ 3.23	11.13 $\pm$ 5.91	22.80 $\pm$ 3.23

注: MoCA, 蒙特利尔认知评估量表; PDSS, 帕金森病睡眠量表; 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

0.05)。两组治疗前后 MoCA 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组治疗前后不同时间 PDSS、疲劳量表、嗜睡量表、便秘量表评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

帕金森病临床表现分为运动症状和非运动症状^[10]，患者一般在 Braak 病理分期达 3 或 4 期时才会出现典型的运动症状，在出现运动症状之前可以表现有诸多非运动症状，即帕金森病的运动前症状^[11-12]。《素问·灵兰秘典论篇》曰“肾者，作强之官，伎巧出焉”，说明肢体强劲，动作敏捷灵巧皆由肾所出，肾气盛则精神健旺、筋骨强劲、动作敏捷，肾虚则动作迟缓或笨拙。我们认为，帕金森病患者伎巧不能，神机失用，二便失司，多与肾相关，且肾为先天之本，故肾虚髓减为帕金森病的核心病机。邹忆怀^[13]总结王永炎治疗颤证的经验时指出，颤证病位在肝、肾、脑髓。脑为髓海，脑髓充盈，身体轻劲有力；若髓海不足，元神失常，则运动失调，或震颤，或迟缓。王筠等^[14]总结王永炎院士观点认为，基于“髓”“肾”“络”三者与脑的密切关系，形成了以肾精生脑、以髓为充、以络为荣的生理基础。肾精亏虚既影响脑之形质的髓，又影响脑之营养的络。补肾益髓法方中楮实子善补肝肾之阴，肉苁蓉为补肾阳、益精血之良药，两药合用有益精生髓、阴阳双补之功，共为君药。方中枸杞子为平补肾精肝血之品，助肾阴化肝阴；五味子收敛固涩，益气生津，补肾宁心；沙苑子补肾固精，并以收涩见长；三味药物相配可温补肝肾，助腰膝，益气力，以濡养周身经脉，筋骨同养，为臣药。山茱萸补益肝肾，收敛固涩，于补益之中又具封藏之功，其味酸微温质润，其性温而不燥，补而不峻，为平补阴阳之要药，助君药滋阴温阳补肾之力；天麻可熄风止痉，平抑肝阳，祛风通络，行气走窜，以使补中寓泻，补而不腻，共为佐使药。以上诸药相配成方，共奏补肾益髓之功。

帕金森病患者的疲乏往往是疾病早期的主诉，随着出现其他临床表现的发生，这些表现较疲乏逐渐成为患者的主诉。同时帕金森病患者由于夜间翻身困难，或周期性腿部活动、睡眠呼吸暂停等，多出现睡眠维持困难，因此，改善睡眠可较好地改善患者的生活质量。本结果表明，补肾益髓法可改善患者疲乏、日间嗜睡等非运动症状。大多帕金森病患者都有认知功能障碍并进展为痴呆，我们以

MoCA 量表进行评价，结果显示两组治疗前后 MoCA 评分差异无统计学意义，考虑本研究帕金森病病例较少，且认知功能障碍加重为慢性病程，应长期随访探究疗效。

参考文献

- [1] FORSAA EB, LARSEN JP, WENTZEL-LARSEN T, et al. What predicts mortality in Parkinson disease: a prospective population-based long-term study [J]. Neurology, 2010, 75 (14): 1270-1276.
- [2] 陈路, 陈志刚, 侯月. 滋肾益髓方治疗帕金森病运动及非运动症状的疗效观察 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 10(3): 57-59.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 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.
- [4] 佚名. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行) [J]. 山东中医学院学报, 1992, 16(6): 55.
- [5] 沈吉康, 叶民, 刘卫国, 等. 帕金森病非运动症状的临床研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(4): 251-253.
- [6] 赵辉, 张伟, 杨新新, 等. 应用量表研究 86 例帕金森病患者睡眠障碍及其与生活质量的关系 [J]. 徐州医科大学学报, 2017, 37(11): 751-753.
- [7] 姚力萌, 潘玉君. 帕金森病白天过度嗜睡的病因与治疗 [J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(5): 482-485.
- [8] 汤海艳, 王军, 魏其林, 等. MoCA 和 MMSE 评估老年帕金森病患者认知障碍的分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(8): 719-723.
- [9] 王雁, 李馨, 李海燕, 等. 帕金森病非运动症状的量表介绍及评价 [J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(4): 314-316.
- [10] BRAAK H, DE VOS RA, BOHL J, et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology [J]. Neurosci Lett, 2006, 396 (1): 67-72.
- [11] LANG AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials [J]. Mov Disord, 2011, 26(5): 775-783.
- [12] CHAUDHURI KR, HEALY DG, SCHAPIRA AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(3): 235-245.
- [13] 邹忆怀. 王永炎教授治疗振颤病(帕金森氏病)经验探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(4): 15-16.
- [14] 王筠, 鞠大宏, 陈彦静. 从中医“髓”“肾”“络”理论探析脑病的发生机制 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 205-206, 237.

(下转第 236 页)

Effect of *Wendan Decoction* (温胆汤) on Serum Leptin and Expression of STAT3 and SOCS3 in Hypothalamus of Obese Rats

YU Songren, BAI Yang, WANG Hebao, SHU Qing, YAO Qi, ZHOU Li, WANG Ping, CHENG Shaomin, JIAN Hui

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004)

ABSTRACT Objective To investigate the possible mechanism of *Wendan Decoction* (温胆汤) in the treatment of obesity. **Methods** A rat model of obesity induced by high-fat diet was randomly divided into model group and *Wendan Decoction* group, with 8 rats in each group, and 8 healthy rats were set as normal group. After successful modeling, the rats in each group were fed with basal diet. The rats in *Wendan Decoction* group were given 15 g/(kg·d) of *Wendan Decoction*. The model group and the normal group were treated with the same amount of distilled water, for 6 weeks. The body weight, Lee's index, and obesity rate of each group were compared. Serum leptin and blood lipids including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and hypothalamic signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3), suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) mRNA and protein expression were measured. **Results** Compared with the normal group, the body weight and blood lipid levels (except HDL-C), hypothalamic STAT3 mRNA and protein expression, and SOCS3 mRNA and protein expression were decreased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the Lee's index, body weight, blood lipid level (except HDL-C), hypothalamic STAT3 mRNA and protein expression were significantly decreased, and SOCS3 mRNA and protein expression were significantly increased ($P < 0.01$). The obesity rate of the model group was 26.36%, and that of the *Wendan Decoction* group was 1.06%. **Conclusion** *Wendan Decoction* has a good lipid-lowering effect, which may regulate the body's Leptin level by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway, thus correcting the body's metabolic abnormalities.

Keywords obesity; *Wendan Decoction*; leptin; signal transducers and activators of transcription 3; suppressor of cytokine signaling 3

(收稿日期: 2018-09-06; 修回日期: 2018-11-01)

编辑: 邓 媛

(上接第 231 页)

Effects of Tonifying Kidney and Benefiting Marrow Method on Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease with Kidney Deficiency and Marrow Reduction

CHEN Lu¹, WEI Yifan², LIU Ming¹, MA Lizhen¹, CHEN Zhigang¹

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Xi'an City)

ABSTRACT Objective To explore the effects of tonifying kidney and benefiting marrow method on non-motor symptoms of Parkinson's disease with kidney deficiency and marrow reduction. **Methods** A total of 60 patients with Parkinson's disease with kidney deficiency and marrow reduction were randomly divided into a treatment group and a control group. Both groups were treated based on the western medicine of anti-Parkinson's disease, and the treatment group was added with the recipe of tonifying kidney and benefiting marrow method for 3 months. The Parkinson disease sleep scale (PDSS), fatigue scale, Epworth somnolence scale, and constipation scale were scored before treatment, 1 and 3 months after treatment. The Montreal cognitive assessment scale (MoCA) was used to explore the clinical effects. **Results** After 3 months' treatment, the total effective rate was 90.00% in the treatment group, and 66.67% in the control group, the treatment group significantly higher than the control group ($P < 0.05$). After 3 months' treatment, scores of the PDSS, fatigue scale, Epworth somnolence scale, and constipation scale of the treatment group were lower than before treatment, and lower than the control group at the same time ($P < 0.05$). There was no difference in the MoCA score of the 2 groups before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Tonifying kidney and benefiting marrow method is effective in improving the non-motor symptoms of Parkinson's disease with kidney deficiency and marrow reduction, such as fatigue, daytime sleepiness, sleep disorders and constipation.

Keywords Parkinson's disease; tonifying kidney and benefiting marrow method; kidney deficiency and marrow reduction syndrome; sleep disorders; constipation; fatigue

(收稿日期: 2018-07-15; 修回日期: 2018-10-11)

编辑: 叶 晨