

· 临床论著 ·

补肾活血颗粒对帕金森病患者 脑内多巴胺水平的影响

杨明会* 李 敏 窦永起 刘 毅

(中国人民解放军总医院中医研究所, 北京市海淀区复兴路 28 号, 100853)

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划重大项目 (2006BAI04A 11)

* 通讯作者: ymh9651@yahoo.com.cn, (010) 66939651

[摘 要] **目的** 研究补肾活血颗粒对帕金森病 (PD) 患者脑内多巴胺 (DA) 水平的影响。 **方法** 采用双盲设计, 将 60 例 PD 患者随机分成治疗组 30 例和对照组 30 例。两组均以西药为基础治疗, 其中治疗组服用补肾活血颗粒, 对照组服用安慰剂, 每日 2 次。两组患者均以 3 个月为治疗观察期, 疗程结束后带药随访 6 个月观察。采用脑电超慢涨落图 (EFG) 观察 PD 患者 DA 水平在入组时、3 个月后、6 个月后、9 个月后的变化。 **结果** 对照组 DA 值在治疗 9 个月中逐渐下降, 但不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组无论在治疗观察期还是随访观察期中, DA 数值都呈上升趋势, 且具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** PD 患者脑 DA 水平随病情进展逐渐下降, 补肾活血颗粒可以升高 PD 患者脑内 DA 水平, 并且疗效稳定。

[关键词] 帕金森病; 多巴胺; 补肾活血颗粒; 脑电超慢涨落图

Effects of Bushen Huoxue Granules on Level of Dopamine in Parkinson's Disease Patients

YANG Minghui, LI Min, DOU Yongqi, LIU Yi

(Institute of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Bushen Huoxue Granule (Granule for reinforcing kidney and activating blood) on dopamine (DA) in Parkinson's patients. **Methods** In the double-blinded clinical trial, sixty patients were randomized into two groups with 30 in each. The treatment group was treated with Bushen Huoxue Granule and the control group was with placebo, twice a day. Both groups were taking western medicine as basic treatment. The observation was carried out for 3 months. The follow-up was of 6 months after the treatment cause. Using encephalofluorography (EFG) to measure the changes of DA in both groups at baseline time, 3, 6 and 9 months later to evaluate the effect of Bushen Huoxue Granule. **Results** In the control group, DA level decreased gradually after the treatment for 9 months, but there was no statistical difference ($P > 0.05$). In the treatment group, DA level increased in the treatment observation period and follow-up with statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of DA has being reduced along with the progress of PD. Bushen Huoxue Granule can increase the level of DA in the brain of PD patients with reliable effect.

Key Words Parkinson's disease; dopamine; Bushen Huoxue Granule (Granule for reinforcing kidney and activating blood); encephalofluorography (EFG)

帕金森病 (PD) 最显著的生物学特征是脑内多巴胺 (DA) 含量减少^[1], 因而对脑内 DA 活动情况的研究有助于探讨 PD 患者在治疗前后的脑功能状态。本试验采用脑电超慢涨落图 (EFG) 分析仪, 对 60 例 PD 患者脑内 DA 的水平进行 9 个月动态观察, 初步分析了运用补肾活血颗粒治疗前后数值的变化。现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照英国 PD 协会脑库制定的 PD 临床诊断标准^[2-3]。①运动缓慢, 随意运动的起动缓慢, 重复动作的速度及幅度进行性降低; 下述症状中至少有 1 个: 肌肉僵直; 静止性震颤 4~6 Hz; 姿势平衡障碍

(并非由于原发的视觉、前庭、小脑或本体感觉障碍造成)。②支持 PD 的诊断 (确诊 PD 需具备以下 3 个或 3 个以上的条件): 单侧起病; 静止性震颤; 疾病逐渐进展; 症状不对称, 起病侧受累更重; 左旋多巴治疗有明显疗效 (70%~100%); 左旋多巴导致的严重异动症; 左旋多巴疗效持续 5 年或更长时间; 临床病程 10 年或更长时间。③诊断 PD 需排除下列情况: 反复卒中病史, 伴随阶梯型进展的 PD 症状; 反复脑外伤史; 明确的脑炎病史, 有动眼危象; 在服用抗精神病类药物过程中出现症状; 1 个以上的亲属发病; 病情持续好转; 起病 3 年后仍仅表现为单侧症状; 核上性凝视麻痹; 小脑病变体征; 疾病早期严重的自主神经功能紊乱; Babinski 征等病理征阳性; CT 显示脑

肿瘤或交通性脑积水;大剂量左旋多巴治疗无效(排除吸收不良导致的无效);1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MPTP)接触史。

1.2 纳入标准

①符合PD的西医诊断标准;②年龄50~80岁;③PD病程≤15年;④正服用美多芭治疗;⑤自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①Hoehn&Yahr量表分级>4级者;②伴有重大疾病如严重肝肾功能障碍、重症感染等;③过敏体质者;④近3个月内参加其他临床试验的患者。

1.4 剔除标准

①入组后纳入对象不符合而误纳入者;②入组后未按本研究方案服药者。

1.5 脱落标准

①出现严重不良事件而不宜继续本研究方案者;②发生某些突发性严重疾病、严重并发症等不宜继续本研究方案者;③受试者依从性差,不能保证按本研究方案完成研究者。

1.6 研究病例的终止

①受试者依从性差,服药率<80%或>120%者,则中止研究;②研究过程中出现不可预料的意外事故,在治疗期间发生死亡、昏迷、肢体功能残疾等严重不良事件而无法继续完成实验者,则中止研究。

1.7 伦理学要求

本试验遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床试验研究的法规^[4-5],临床试验方案经研究负责单位中国人民解放军总医院伦理委员会批准后实施。每位受试者入选前均签署知情同意书。

1.8 一般资料

研究对象来源于2008年10~12月在中国人民解放军总医院就诊的门诊患者及部分干休所和社区PD患者60例。使用中国中医科学院在线中央随机系统,按一定顺序依次纳入受试者,在线随机取得随机号,将纳入对象完全随机分配到对照组和治疗组中,分成治疗组30例和安慰剂对照组30例。

本研究共纳入PD患者60例,其中男38例,女22例;年龄50~80岁;病程1~5年35例,6~10年17例,11~15年8例;Hoehn&Yahr(H-Y分级)1~1.5级7例,2~3级42例,3.5~4级11例。表1示,两组患者一般资料比较均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗观察期中,治疗组1例脱落,对照组4例脱落;随访观察期中对照组1例脱落。最终完成治

疗观察的患者共55例,治疗组29例,对照组26例。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	H-Y分 级(级)	美多芭用量 (mg)
治疗组	30	17/13	70.7±1.4	6.2±0.5	2.7±0.1	509.58±29.61
对照组	30	21/9	70.2±1.8	5.4±0.8	2.3±0.1	458.33±23.28

2 方法

2.1 盲法

盲法采用双盲安慰剂对照法。根据临床试验随机化方案对试验药品进行随机编码,并作为受试者唯一识别码。药物由补肾活血颗粒生产厂家根据随机数字表及双盲原则生产、包装和分配,药品包装均相同,分中心单位药房按序号发药。试验按两级盲法设计,两级盲底单独密封,一式两份,分别存放于临床试验负责单位及生产厂家。试验结束后进行两级揭盲,结果采用盲法统计。

2.2 治疗方法

治疗组:治疗PD西药+补肾活血颗粒;对照组:治疗PD西药+安慰剂。

补肾活血颗粒:由山茱萸10g,何首乌15g,丹参15g,水蛭6g等中药组成,由深圳三九制药厂统一制成中药配方颗粒。服用方法:口服,每日2次,每次1包。

安慰剂:亦由深圳三九制药厂统一制成,成分为淀粉、糊精、苦味剂等,其外观、气味、口感与补肾活血颗粒非常接近,安慰剂包装与补肾活血颗粒统一。服用方法:同补肾活血颗粒。

治疗PD西药:多巴丝肼片(商品名:美多芭,上海罗氏制药有限公司,批准文号:H10930198,每片含L-dopa200mg、盐酸苻丝肼50mg),继续入组前的用量,治疗过程中剂量按个体化原则,根据病情轻重增减;可合并服用其他抗PD药物如安坦、金刚烷胺、泰舒达等。

本试验疗程共9个月,前3个月(第1个阶段)为双盲法治疗观察期,后6个月(第2个阶段)为带药随访观察期。

治疗观察期:受试者于入组时、服药后第1、2、3个月后进行复诊取药并完成相关检查。要求受试者每日填写服药情况日记,并在随访时返回已用完药品的包装和剩余药品。观察医师填写药品发放登记表并仔细向受试者询问服药情况,并记录不良事件。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 脑内DA水平 EFG检测:采用北京同仁光电技术公司生产的ML2001型EFG分析仪及其

EFG 分析软件研究探讨PD 患者的脑内DA 水平。记录电极按国际 10/20 系统安置,选用FP₁、FP₂、F₃、F₄、C₃、C₄、P₃、P₄、O₁、O₂、F₇、F₈、T₃、T₄、T₅、T₆ 共 16 导联进行单极描记,双侧耳电极为参考电极。共记录 18min 的脑电信号,经模数转换后电脑自动存储并完成数据处理。实际检测值由EFG 分析软件自动分析得出,同时给出其正常参考值。其中S₁₁ 系反映DA 的活动情况^[6]。检测前洗净头皮及头发,在清醒、坐位、闭目、安静状态下进行,于9:00~11:00 或 15:00~17:00 进行检测。

每例患者于治疗前做首次检测,首次检测前要求患者停药 48h 以上,以测定患者脑内神经递质的基线值。复诊时,所有PD 患者在检测前 12h 停用抗PD 药物,结果记录DA 水平数值,各年龄段的DA 正常参考值由仪器自动给出。

2.3.2 安全性指标 ①实验室检查:包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图等,于治疗前、治疗第3、6、9 个月后各记录 1 次。②不良事件(症状和体征):研究期间随时观察并记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。

2.4 统计学方法

运用SPSS 13.0 统计软件进行统计,采用符合方案数据集分析(Per-protocol set,PP) 数据原则,剔除及脱落病例均视作无效病例。计量资料各时点的组间比较采用重复测量的两因素方差分析方法。

3 结果

3.1 两组患者不同时间脑内DA 递质比较

表2 示,两组患者不同时间DA 差异有统计学意义($F=3.112 P=0.044$);时间因素与处理因素存在交互作用($F=28.883 P=0.000$)。对照组DA 值在治疗 9 个月中逐渐下降,但不具统计学意义($P>0.05$);治疗组DA 值在治疗 9 个月中呈上升趋势,具有统计学差异($P<0.05$)。

表2 两组患者治疗前后脑内DA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入组时	3 个月后	6 个月后	9 个月后
治疗组	29	3.28±0.34	4.45±0.31	4.35±0.26	4.62±0.22
对照组	26	4.28±0.37	3.92±0.33	3.48±0.28	3.12±0.23

3.2 安全性检测

治疗组患者服用补肾活血颗粒前后血、尿常规,肝肾功能及心电图检查均无明显变化。

3.3 不良事件

共出现不良事件6 例。治疗组 1 例为发生肺炎而脱落,对照组 5 例中胃痛 2 例、发热 1 例、异动症状加

重 1 例、轻度脑梗死 1 例。试验中未出现严重不良事件,尚未发现与试验药物有关的不良反应。

4 讨论

虽 PD 以肢体运动功能障碍为主要表现,但其主要的病理变化是黑质DA 能神经元的变性、坏死、缺失。我们认为其病位在脑,而肾藏精,主骨生髓,上充于脑,“脑为髓海”,脑之形态和功能的正常取决于肾精的盛衰。随着病程的延长,患者的症状逐渐加重。往往从单侧肢体起病,逐渐发展,累及躯干、双侧上下肢,且症状增多。符合中医“久病则虚,久病则瘀”的特点。因虚致瘀,瘀又致虚,虚瘀相兼,缠绵难愈。由此可见,肾虚髓空是内在条件,血瘀则是该病必然的存在因素。故PD 病位在脑,病机在于肾虚血瘀阻络,治疗须以补肾活血通络为法^[7-8],补肾活血颗粒方中山茱萸、何首乌等补肾益脑,丹参、水蛭等活血化瘀通络,全方共奏补肾活血通络之效。

PD 患者DA 能神经元丢失程度及速度均较正常人明显,在黑质DA 能神经元丢失 50%、纹状体含量下降>80%则会出现相应的临床症状,且病情与DA 能神经元丢失呈一定正相关性^[9-10]。我们采用EFG 分析技术从脑电信号中提取超慢涨落成分,这些超慢频率中隐藏着与神经化学物质振荡相一致的信息,能充分反应脑内神经递质的变化^[6]。李军艳等^[12]利用EFG 检测PD 患者治疗前后脑内神经递质水平,认为EFG 对PD 的疗效判定有一定的学术价值。

从本试验PD 患者DA 的变化可以看出,随着PD 患者病情的进展,对照组服用美多芭等西药DA 数值在治疗 9 个月中逐渐下降,但不具有统计学意义($P>0.05$)。治疗组患者在美多芭基础上加服了补肾活血颗粒,无论在治疗观察期还是随访观察期中,DA 数值都呈上升趋势,且具有统计学意义($P<0.05$)。以上结果说明:美多芭等药物短期内可改变PD 患者脑内DA 的含量,但效果不明显;随着病情的进展、疗效的减弱及治疗副作用的出现,PD 患者脑内DA 的含量程下降趋势。

我们认为“肾虚血瘀”为PD 的基本病因病机,补肾活血为治本大法。在既往 10 余年的临床观察中发现,加用补肾活血中药治疗PD 后疗效明显高于单纯运用西药组。表现在能明显改善患者运动症状,降低左旋多巴用量,减低西药副作用,改善生活质量,降低恶化率等^[7-8]。我们的相关基础研究证实,补肾活血中药具有神经保护作用,其通过以下几种

作用机制来提高PD患者脑内DA水平:①减轻脑黑质神经元细胞的受损程度,促进其修复^[13];②提高黑质-纹状体系统中内源性儿茶酚胺类物质的含量^[14];③使脑中DA受体含量增加,并增强其亲和力^[15];④通过调节黑质内神经降压素含量,提高脑组织中DA受体的含量和活性^[16];⑤增加脑内多巴胺转运蛋白(DAT)含量,促使黑质酪氨酸羟化酶(TH)阳性细胞数增多;⑥促进孤儿核受体(Nurr1)表达,促进中脑TH转录,从而引起DA合成释放增多;⑦提高DA-M₅受体的表达,增加乙酰胆碱对DA神经元的兴奋作用,促进DA能神经元释放DA。因此,本试验中治疗组与单纯使用西药组对比,在治疗过程中利用补肾活血颗粒治疗能明显提高PD患者脑内DA的水平,这不仅与其提高西药的疗效有关,而且本身能延缓PD患者脑内DA能神经元的退变速度,具有持久的神经保护和修复作用。

另外,本次试验首次采用EFG分析仪对患者脑内DA的水平长时间进行动态观察,并从此角度初步分析了补肾活血颗粒治疗PD的疗效。在今后的临床试验中,应用一套系统的、易操作的、功能评价更直观的综合专用仪器对PD疗效进行评价是有重要参考价值的。

参考文献

- [1] Burn DJ, Troster AI. Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2004, 17(3): 172-180.
- [2] Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(6): 745-752.
- [3] Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease [J]. Neurology, 2001, 57(8): 1497-1499.
- [4] 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: 91-94.
- [5] 卞兆祥, 李幼平, Moher D, 等. 提高中草药随机对照试验的质量 I: 临床试验设计和方法学 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4(2): 120-129.
- [6] 梅磊. ET-脑功能研究新技术 [M]. 北京: 国防工业出版社, 1995: 288-300, 356-362.
- [7] 杨明会, 窦永起, 刘毅, 等. 抑颤汤治疗帕金森病临床对照观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 256-257.
- [8] 窦永起, 杨明会, 刘毅, 等. 中西医结合治疗帕金森病疗效的对照观察 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 6-8.
- [9] 曾远明, 李长清, 胡长林. 脑电超慢涨落图的正常参考值 [J]. 现代医药卫生, 2004, 20(15): 15-22.
- [10] 陈生弟, 刘振国. 帕金森病临床新技术 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 42-43, 69.
- [11] 陈生弟, 乐卫东, 陈先文, 等. 帕金森病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 73, 138, 41, 446, 265.
- [12] 李军艳, 杨明会, 赵冠英, 等. 应用脑电超慢涨落图技术对帕金森病患者脑内神经递质变化的研究 [J]. 疑难病杂志, 2009, 8(1): 3-5.
- [13] 杨明会, 窦永起, 刘毅. 抑颤汤对帕金森病模型大鼠行为学及脑黑质细胞形态学的作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(11): 841-843.
- [14] 窦永起, 杨明会, 王炜, 等. 抑颤汤对帕金森病大鼠旋转行为、黑质细胞及神经递质的影响 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(28): 3832-3833.
- [15] 窦永起, 杨明会, 刘毅, 等. 抑颤汤对帕金森病模型大鼠旋转行为及 M 和 DA 受体的影响 [J]. 中国医药学报, 2003, 18(11): 658-660.
- [16] 杨明会, 王海明, 刘毅, 等. 抑颤汤对帕金森病大鼠脑内多巴胺受体和神经降压素含量的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2): 71-73.

(收稿日期: 2010-06-28; 修回日期: 2010-10-28)

[编辑: 叶晨]

(上接第 294 页)

总之, 抓住肝为筋膜之主这一总病机, 从肝论治干燥综合征, 即可从疏调肝气, 补养肝血, 柔肝养阴出发, 缓解 SS 所致的从内至外、五脏六腑之筋膜干涸之变, 从而为治疗这一疾病提供新的思路。

参考文献

- [1] 张乃峥, 曾庆馥, 张凤山. 中国风湿性疾病流行情况的调查研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 1997, (1): 31-35.
- [2] 唐福林. 原发性干燥综合征的发病机制 [J]. 中华风湿病学杂志, 2000, 4(4): 301-303.
- [3] 张瑾, 顾军花. 干燥综合征中医研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(1): 59-62.
- [4] 周琨, 陈湘君. 干燥综合征的中医证候学研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(9): 76-78.
- [5] 顾军花, 茅建春, 陈晓云, 等. 陈湘君治疗风湿病经验撷菁——扶正法治疗干燥综合征 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(7): 1794-1795.
- [6] 陈湘君, 顾军花, 茅建春, 等. 酸甘生津方对干燥综合征两种中医证型治疗作用研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(4): 299-302.
- [7] 蒋明, 朱立平, 林孝义. 风湿病学 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1995: 1113.

(收稿日期: 2010-08-01; 修回日期: 2010-11-02)

[编辑: 黄健]