

补肾疏肝法治疗肝肾阴虚型帕金森病伴轻中度抑郁 30 例临床观察

王德刚 赵 虹 陆征宇*

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437)

基金项目: 上海市卫生局青年科研项目 (2009Y084)

* 通讯作者: luzhengyu@yahoo.cn, (021)65161782 转 6036

[摘要] 目的 观察补肾疏肝法治疗肝肾阴虚型帕金森病(PD)伴发轻中度抑郁患者的临床疗效。方法 将 60 例患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组口服多巴制剂及盐酸舍曲林片, 治疗组在此基础上加用补肾疏肝方药治疗, 两组疗程均为 12 个月。比较两组患者治疗前后帕金森病统一评分量表(UPDRS)、汉密顿抑郁量表(HAMD)总分及 HAMD 筛选因子评分变化; 观察两组患者治疗前后服用盐酸舍曲林和多巴制剂平均剂量及患者轻中度抑郁构成变化。结果 治疗组治疗后 UPDRS 积分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 HAMD 积分低于治疗前, 并且明显低于对照组治疗后 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组患者抑郁消失 11 例, 轻度抑郁 15 例, 中度抑郁 4 例; 对照组患者抑郁消失 3 例, 轻度抑郁 16 例, 中度抑郁 11 例, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后对照组 HAMD 筛选因子评分与本组治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组 HAMD 筛选因子评分均低于治疗前, 并且低于对照组治疗后 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 补肾疏肝方药可改善肝肾阴虚型 PD 伴轻中度抑郁患者的运动症状、抑郁症状, 减少患者每日服用盐酸舍曲林及多巴制剂的平均剂量。

[关键词] 帕金森病; 抑郁; 补肾疏肝法; 帕金森病统一评分量表; 汉密顿抑郁量表

Clinical Observation of Kidney-Supplementing Liver-Coursing Therapy for 30 Cases of Parkinson's Disease Complicated by Mild to Moderate Depression with Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome

WANG Degang, ZHAO Hong, LU Zhengyu

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of kidney-supplementing liver-coursing therapy for Parkinson's disease (PD) complicated by mild to moderate depression with liver-kidney yin deficiency syndrome. **Methods** Sixty PD patients were randomized into the treatment group and control group, with 30 in each. Both groups were given sertraline hydrochloride and levodopa according to the international medication guiding principle for PD. The treatment group was added with kidney-supplementing liver-coursing formula. The treatment course lasted for 12 months. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) were used to evaluate the therapeutic effect before and after treatment. The average dosages of sertraline hydrochloride and levodopa were observed in both groups before and after treatment. **Results** The total score of UPDRS was decreased in the treatment group after treatment, but comparison within group showed no significant difference ($P > 0.05$). The total score of UPDRS was increased in the control group after treatment, but comparison within group showed no significant difference ($P > 0.05$). The total score of UPDRS in the treatment group was lower than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). The total score of HAMD was significantly decreased in the treatment group after treatment ($P < 0.01$). The total score of HAMD was decreased in the control group after treatment, but comparison within group showed no significant difference ($P > 0.05$). The total score of HAMD in the treatment group was lower than that in the control group after treatment ($P < 0.01$). There were 11 cases without depression, 15 cases of mild depression and 4 cases of moderate depression in the treatment group after treatment. There were 3 cases without depression, 16 cases of mild depression and 11 cases of moderate depression in the control group after treatment. There were significant differences between groups in the cases of mild and moderate depression after treatment ($P < 0.05$). Comparing within the control group, there was no significant difference in each factor score of HAMD ($P > 0.05$). All factor scores of HAMD were significantly decreased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). All factor scores of HAMD in the treatment group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Kidney-supplementing liver-coursing therapy can relieve the motor symptoms and depression of PD patients with liver-kidney yin deficiency syndrome and reduce the daily dosage of sertraline hydrochloride and levodopa.

Keywords Parkinson's disease; depression; kidney-supplementing liver-coursing therapy; UPDRS; HAMD

帕金森病(PD)又称震颤麻痹,是发生于中年以上的中枢神经系统变性疾病,目前药物治疗仅能缓解 PD 患者的临床症状,但不能阻止 PD 病程的进展^[1-2],随着病情发展,约 40%~50% 的患者伴发抑郁障碍^[3],出现心情不畅、消沉、沮丧、失眠、情绪忧郁、体重下降、食欲不振、激动不安等症状^[4]。本研究通过帕金森病统一评分量表(UPDRS)、汉密顿抑郁量表(HAMD)评价补肾疏肝法治疗肝肾阴虚型 PD 伴轻中度抑郁的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

PD 西医诊断标准:依据《帕金森病治疗指南》^[5]。抑郁西医诊断标准:依据《中国精神病分类方案与诊断标准》^[6]。

中医诊断及辨证标准:依据《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》^[7]。肝肾阴虚证诊断标准依据《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》^[7]及《中药新药临床研究指导原则》^[8]制定。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准及中医辨证标准者;HAMD 前 17 项评分 8~23 分;年龄 55~80 岁;受试者知情同意并自愿加入本试验。

排除标准:有脑炎、神经梅毒、严重脑外伤、一氧化碳中毒等病史者;服用引起 PD 的药物者;曾经接受手术治疗的原发性 PD 患者;服用维生素 E、辅酶 Q₁₀ 等可能改善 PD 症状或延缓 PD 病程进展的药物者;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病以及精神病患者;患者 3 个月内参加了其他临床试验者;过敏体质者。

1.3 一般资料

60 例患者来源于 2010 年 6 月至 2012 年 6 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院帕金森病专科门诊,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组男 19 例,女 11 例;年龄 55~79 岁,平均(69.10±7.12)岁;病程 0.5~11 年,平均(5.72±3.46)年;抑郁程度:轻度 17 例,中度 13 例。对照组男 20 例,女 10 例;年龄 55~80 岁,平均(66.47±7.16)岁;病程 1.5~11 年,平均(5.12±2.68)年;抑郁程度:轻度 14 例,中度 16 例。两组患者性别、年龄、病程、抑郁程度差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均根据文献^[5]的用药原则进行西医

开放性治疗。给予多巴制剂(多巴丝肼,规格:250 mg×40 片,上海罗氏制药有限公司生产;息宁,规格:250 mg×30 片,杭州默沙东制药有限公司分装)抗 PD 基础治疗,治疗组每日服用多巴制剂 250~1000 mg,平均(422.92±145.59)mg,对照组每日服用多巴制剂 250~1500 mg,平均(502.08±225.34)mg;盐酸舍曲林(规格:50 mg×14 片,辉瑞制药有限公司生产)抗抑郁基础治疗,治疗组每日服用盐酸舍曲林 0~100 mg,平均(33.75±15.10)mg,对照组每日服用盐酸舍曲林 0~150 mg,平均(35.00±13.70)mg。治疗组在此基础上加用补肾疏肝中药(主要组成:熟地黄 15 g,生地黄 15 g,白芍 9 g,钩藤 15 g,柴胡 12 g,制何首乌 15 g,川芎 9 g 等)水煎服,每日 2 次,每次 200 ml。两组疗程均为 12 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 UPDRS、HAMD 评分 两组患者于治疗前后进行 UPDRS^[9]、HAMD 总分及 HAMD 筛选因子 7 项(17 项 HAMD 因子筛选出了 7 项有意义的因子)因子^[10]评分。

2.2.2 盐酸舍曲林及多巴制剂平均剂量 两组患者于治疗前后观察服用盐酸舍曲林及多巴制剂平均剂量。

2.2.3 安全性指标 观察周期内记录出现的不良事件及检查治疗前后实验室指标与心电图。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或非参数检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 UPDRS、HAMD 积分比较

表 1 示,两组患者 UPDRS 积分治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组 UPDRS 积分低于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组 HAMD 积分低于治疗前($P<0.01$);对照组 HAMD 积分与治疗前比较差异无统计学意义($P>$

表 1 两组患者治疗前后 UPDRS、HAMD 积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	UPDRS 积分	HAMD 积分
治疗组	治疗前	30	48.40±16.46	15.50±3.95
	治疗后	30	48.20±16.68 [△]	10.60±4.64* ^{△△}
对照组	治疗前	30	55.73±28.86	15.80±4.40
	治疗后	30	61.53±28.19	15.20±4.13

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后 HAMD 筛选因子评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	抑郁情绪	睡眠不深	早醒	工作和兴趣	阻滞
治疗组	治疗前	30	2.23 ± 0.817	0.93 ± 0.691	1.23 ± 0.626	1.63 ± 0.890	1.10 ± 0.759
	治疗后	30	1.70 ± 0.651**△△	0.63 ± 0.490**△	0.67 ± 0.547**△△	1.17 ± 0.834*△	0.73 ± 0.640*△△
对照组	治疗前	30	2.47 ± 0.860	1.10 ± 0.607	1.23 ± 0.679	1.90 ± 0.803	1.43 ± 0.626
	治疗后	30	2.30 ± 0.750	0.97 ± 0.669	1.37 ± 0.669	1.70 ± 0.877	1.30 ± 0.702

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

表 2(续) 两组患者治疗前后 HAMD 筛选因子

评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	躯体性焦虑	胃肠道症状
治疗组	治疗前	30	1.20 ± 0.484	0.90 ± 0.305
	治疗后	30	0.77 ± 0.626**△	0.30 ± 0.466**△△
对照组	治疗前	30	1.23 ± 0.626	0.83 ± 0.461
	治疗后	30	1.10 ± 0.607	0.87 ± 0.434

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

0.05)。治疗后治疗组 HAMD 积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后轻中度抑郁构成变化比较

治疗后治疗组患者抑郁消失 11 例,轻度抑郁 15 例,中度抑郁 4 例;对照组患者抑郁消失 3 例,轻度抑郁 16 例,中度抑郁 11 例。治疗后治疗组与对照组患者轻中度抑郁构成比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 HAMD 筛选因子评分比较

表 2 示,治疗后对照组 HAMD 筛选因子评分与本组治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组 HAMD 筛选因子评分均低于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后组间比较,治疗组 HAMD 筛选因子评分均低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后服用盐酸舍曲林及多巴制剂平均剂量比较

表 3 示,治疗后治疗组患者每日服用盐酸舍曲林平均剂量小于治疗前($P < 0.01$);对照组患者每日服用盐酸舍曲林及多巴制剂平均剂量大于本组治疗前($P < 0.01$)。治疗后治疗组患者每日服用盐酸舍曲林及多巴制剂平均剂量小于对照组($P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后服用盐酸舍曲林及多巴制剂平均剂量比较(mg/d, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	盐酸舍曲林	多巴制剂
治疗组	治疗前	30	33.75 ± 15.10	422.92 ± 145.59
	治疗后	30	19.58 ± 17.27*△	452.08 ± 151.04△
对照组	治疗前	30	49.40 ± 23.40	502.08 ± 225.34
	治疗后	30	49.58 ± 15.57*	708.33 ± 250.72*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,

△ $P < 0.01$

3.5 安全性分析

两组不良事件共出现 6 例,其中治疗组 3 例(2 例服药不规律,依从性差终止试验,1 例中途失访脱落试验),对照组 3 例(1 例服药不规律,依从性差终止试验,2 例中途失访脱落试验),以上不良事件均与治疗无关。两组患者试验前后实验室指标(血、尿、大便常规、肝、肾功能)、心电图均未见明显异常,试验中尚未发现与试验药物相关的不良反应。

4 讨论

中医学将 PD 伴发抑郁分为颤证和郁证,但是无论颤证还是郁证均与肝肾相关,PD 患者之所以患震颤之病,是因为肝肾阴虚、气血两虚、风痰阻络、阴阳两虚所致;患者肝、脾、肾俱虚,肝气郁结、脾失健运、肾精不足,肾虚肝郁而并发抑郁。我们认为,PD 伴发抑郁障碍属因病而郁,“郁证”为“颤证”之变证,其病机多为本虚标实、虚肝郁,故以补益肝肾、疏肝解郁为其治则,肝肾同治、标本兼顾。有临床研究发现,PD 临床常见证型为肝肾阴虚型,补肾养肝方药可有效治疗肝肾阴虚型 PD 同时减少 PD 患者每日左旋多巴剂量^[1-2]。PD 临床常见的中医病机为肝肾阴虚,中医药治疗往往以补益肝肾中药为主,我们研究证实补肾养肝熄风方药可减少 PD 模型小鼠的纹状体神经元凋亡,提高纹状体下降的多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)水平,进而改善 PD 症状^[11-12]。补肾疏肝方药系在长期临床实践中反复调整筛选而成,在补肾养肝熄风方药基础上加用疏肝解郁中药,全方共奏补益肝肾、疏肝解郁之效。

本研究结果显示,治疗后治疗组 UPDRS 评分有下降趋势,而对照组有上升趋势,与平颤解郁方研究结果^[13]基本一致。治疗后治疗组患者多数抑郁消失或以轻度抑郁为主,而对照组患者少数抑郁消失,多数仍伴有轻中度抑郁。对于 HAMD 筛选因子的进一步分析显示,补肾疏肝方药对改善肝肾阴虚型 PD 伴轻中度抑郁患者的抑郁情绪、睡眠不深、早醒、工作和兴趣、阻滞、躯体性焦虑、胃肠道症状疗

(下转第 154 页)

术,术后病理示:原发性肝细胞性肝癌,Ⅱ级,大小 $6\text{ cm}\times 5\text{ cm}\times 3.5\text{ cm}$,淋巴结未见转移(0/1)。2009年4月复查CT提示肝右叶转移灶,又在该院行两次介入手术治疗。2009年底因发现腹壁转移包块,在当地医院行6周期“希罗达”口服化疗。10天来无明显诱因出现右上腹闷痛,2010年10月24日行CT示:肝右叶癌灶较2009年增大,甲胎蛋白(AFP)805.324 ng/ml,凝血功能正常。患者有慢性乙型肝炎病史20余年,有饮酒史10余年,现已戒。患者拒绝再次行介入手术,要求中药治疗。诊见:右上腹闷痛,伴纳差、便溏、夜寐欠安,小便色黄。查体:神志清,精神欠佳,寡言,全身皮肤轻度黄染,右肋缘下3 cm可触及肝缘,质韧,轻度压痛,肝区叩击痛(+),舌暗、苔黄腻,脉弦细。辨证:肝郁脾虚,湿毒内蕴。治法:疏肝健脾,利湿解毒。处方:党参10 g,薏苡仁30 g,茯苓15 g,炒扁豆15 g,绿萼梅6 g,合欢皮10 g,百合15 g,茯神15 g,夜交藤15 g,泽泻15 g,金钱草15 g,茵陈15 g,田基黄15 g,石见穿15 g,鸡内金15 g,焦山楂、焦神曲各15 g,延胡索15 g,仙鹤草15 g,三棱10 g,莪术10 g。共7剂,每日1剂,水煎服。二诊:右上腹闷痛有所缓解,纳食较前增多,大便已正常,小便色淡黄量多,夜间口干、目涩,夜寐较安。查体:精神可,全身皮肤黏膜无黄染,舌暗,苔薄黄,脉弦。辅助检查:凝血功能:凝血

酶原时间(PT)19.3 s。王老师认为,疗效尚佳,但夜间口干、目涩与利湿后劫伤肝阴有关,同时凝血功能受损,治法同前,同时应兼顾肝阴,调整活血药物。原方去泽泻、田基黄、茯神,加枸杞子15 g、山茱萸10 g、五味子15 g、楮实子15 g,去三棱、莪术,改为牡丹皮10 g、丹参10 g。14剂,每日1剂,水煎服。三诊:患者右上腹闷胀基本缓解,纳可,二便调,夜寐安,夜间口干、目涩明显改善。查体及舌脉同前。原方去茵陈、延胡索、夜交藤,加谷芽、麦芽各15 g,川楝子10 g,续服14剂,此后患者坚持以原方加减口服,症状基本消失。2011年5月12日复诊未诉特殊不适,复查CT:肝右叶病灶较2010年10月24日明显缩小,AFP 275.319 ng/ml,肝功能及凝血功能未见异常。

参考文献

- [1]郑海音,徐伟,郑晓燕,等.石见穿多糖的提取及其对肝癌细胞增殖的抑制作用[J].中国中医药科技,2008,15(5):360-362.
- [2]李洁,孙静.中药半枝莲对肝癌H22荷瘤小鼠抑瘤作用的研究[J].时珍国医国药,2009,20(5):1233-1234.
- [3]金炜东,陈孝平,蔡红娇.重楼提取物对HepG2细胞的毒性作用[J].华中科技大学学报(医学版),2006,35(1):103-106.

(收稿日期:2012-04-13;修回日期:2012-06-13)

[编辑:洪涛]

(上接第126页)

效显著。由于研究经费和时限的限制,本研究未做到多中心、双盲和安慰剂对照的大样本临床研究,有待今后进一步验证。

参考文献

- [1]赵虹,李文伟,高俊鹏,等.补肾养肝方药治疗肝肾阴虚型帕金森病临床研究[J].中国中西医结合杂志,2007,27(9):780-784.
- [2]李如奎,赵虹,屠英梅,等.平颤汤对帕金森病模型动物行为和脑内多巴胺含量的影响[J].中医药研究,2000,16(2):39-41.
- [3]黄曦妍,孙莉,刘卓,等.帕金森病患者抑郁及其相关因素的研究[J].中国全科医学,2010,13(10A):3150-3152.
- [4]Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, et al. Depression and Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2004, 251(Suppl 6):24-27.
- [5]陈生弟.帕金森病治疗指南[J].中华神经科杂志,2006,39(6):409-412.
- [6]中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准

(CCMD-3)[M].济南:山东科学技术出版社,2001:87-89.

- [7]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.
- [8]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:402.
- [9]陈海波.统一帕金森病评定量表[J].中华老年医学杂志,1999,18(1):61.
- [10]赵靖平,郑延平. Hamilton 抑郁量表的信度和效度[J].中国心理卫生杂志,1992,6(5):214-218.
- [11]陆征宇,赵虹,汪涛.补肾养肝熄风方药对帕金森病小鼠纹状体抗氧化酶和细胞凋亡的影响[J].江苏中医药,2011,43(3):85-87.
- [12]陆征宇,赵虹,汪涛.补肾养肝熄风方药对帕金森病小鼠纹状体神经递质和多巴胺受体的影响[J].中医杂志,2011,52(14):1217-1220.
- [13]陆征宇,汪涛,赵虹.平颤解郁方治疗肝肾阴虚型帕金森病伴发抑郁障碍的疗效研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(6):2164-2169.

(收稿日期:2012-06-15;修回日期:2012-09-20)

[编辑:叶晨]