

止颤汤联合西药治疗帕金森病 43 例 随机双盲对照研究

蔡丽 刘毅 李文涛

(上海中医药大学附属市中医院脑病科, 上海 200071)

指导: 李如奎

摘要 目的: 观察止颤汤联合西药治疗帕金森病(PD)肝肾不足、气血两虚证的临床疗效。方法: 将 86 例 PD 患者随机分为治疗组和对照组, 每组 43 例。采用双盲研究设计, 对照组予美巴丝肼片及卡左双多巴控释片治疗, 并口服中药安慰剂, 治疗组在对照组西药基础上加用中药止颤汤口服。比较 2 组患者统一帕金森病评定量表(UPDRS)、非运动症状问卷量表(NMSQuest)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、中医证候积分以及 39 项帕金森病生活质量问卷(PDQL-39)评分, 同时观察安全性指标及不良事件。结果: 治疗组治疗后 UPDRS 评分中精神、行为和情绪积分、日常活动积分及运动功能积分均较治疗前改善($P < 0.05$), 且优于对照组治疗后($P < 0.05$); 治疗组治疗后中医证候积分、NMSQuest 评分、HAMD 评分、PDSS 评分、PDQL 评分均明显优于治疗前和对照组治疗后($P < 0.01$); 治疗组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论: 止颤汤联合西药治疗帕金森病肝肾不足、气血两虚证疗效确切, 对抑郁、失眠等典型非运动症状改善具有优势, 可有效提高患者生活质量, 且安全性高。

关键词 帕金森病 止颤汤 非运动症状 生活质量 多巴丝肼片 卡左双多巴控释片

中图分类号 R241.1 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)11-0033-03

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统退行性疾病, 临床表现以行动迟缓、静止性震颤、肌强直和步态或姿势异常为主要运动症状。近年来, 其非运动症状(Non motor symptom, NMS)越来越受到重视, 包括情绪障碍、睡眠障碍、感觉障碍、自主神经功能障碍等。帕金森病非运动症状发病率高, 可以伴随帕金森病始终, 部分病人甚至以非运动症状为主要临床表现, 严重影响帕金森患者的生活质量^[1]。止颤汤为我院名老中医李如奎教授治疗帕金森病 30 多年的临床验方, 疗效明显。本研究采用随机分组、安慰剂对照、盲法分析的方法, 研究止颤汤联合西药对帕金森病患者运动与非运动症状、中医证候及生活质量的影响, 力求更加严谨和客观全面地评价该药的临床疗效和安全性, 现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2016 年 12 月上海市中医医院帕金森病专科门诊、脑病科门诊及住院确诊为帕金森病的患者 86 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 43 例。治疗组男 25

例, 女 18 例; 年龄 41~79 岁, 平均年龄(57.24 ± 3.36)岁; 平均病程(4.45 ± 1.36)年。对照组男 23 例, 女 20 例; 年龄 40~80 岁, 平均年龄(58.14 ± 4.12)岁; 平均病程(4.75 ± 1.68)年。2 组患者性别、年龄、病程等一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及分级、辨证标准 西医诊断标准参照英国帕金森病协会脑库临床诊断标准^[2]; 中医诊断及辨证标准参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》^[3]; 帕金森病轻重程度采用改良的 Hoehn-Yahr 分级法评定^[4-5]。

1.3 纳入标准 (1) 符合中西医诊断标准, Hoehn-Yahr 分级为 2~3 级者; (2) 符合中医肝肾不足、气血两虚证型者; (3) 年龄在 40~80 岁者; (4) 无认知障碍, 自愿参加本临床试验并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 (1) 帕金森综合征和帕金森叠加症患者; (2) 严重脑卒中病史引起的肢体功能障碍者; (3) 有严重高血压(血压 $> 180/120$ mmHg), 控制不满意者; (4) 有严重心、肝、脾、肺、肾、造血系统、

基金项目: 上海市科委中医引导项目(15401931900); 上海市卫计委中医药科研项目(2016LQ014)

骨关节疾病、重症感染者;(5)有严重精神症状或疾病者;(6)孕期及哺乳期妇女;(7)有滥用药物史或酗酒史者;(8)近3个月内参加其他临床试验者;(9)过敏体质及对试验药已知成分过敏者。

1.5 剔除标准 (1) 纳入对象不符合标准而误纳入者;(2) 依从性差、未按本研究方案用药者;(3) 资料不全无法统计者。

2 研究方法

2.1 方案设计 本研究采用随机分组、安慰剂对照、双盲分析设计。研究医生和受试者均不知患者组别,研究医生给予受试者开具中药处方,药物管理人员管理信封并按受试者编号发药。治疗组、对照组在健康教育及西药基础治疗基础上分别予以中药止颤汤治疗和中药安慰剂治疗,治疗疗程均为12周。治疗过程中药物及剂量按个体化原则继续入组前的用量,2组病例在试验观察期内不改变西药种类,原则上不再调整西药用量,如果西药增加或减少者,需做详细记录。治疗过程中做好各类量表、问卷的统计,形成病例报告表。当所有病例报告表经双份入库并核对无误后,由数据管理员写出数据库检查报告,进行盲态审核会议,数据库同时被锁定。数据锁定后由保存盲底的工作人员进行第一次揭盲,此次揭盲只列出每个受试者所属的处理组别(如A、B组)而并不标明哪一个具体组别,交由统计分析人员输入计算机,与数据文件进行链接后,进行统计分析。当统计分析结束后,写出统计分析报告。在总结会上进行第二次揭盲,此次揭盲明确A、B具体为组中的哪一组别,最后评价整体疗效。研究方案设计流程图见图1。

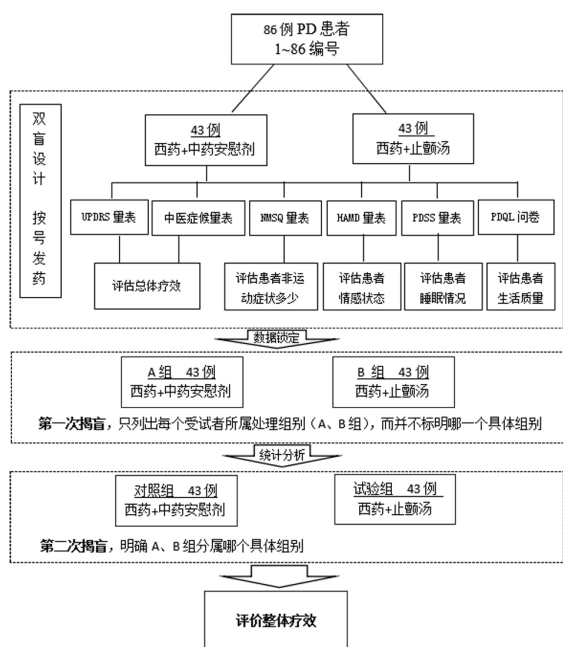


图1 试验方案设计流程

2.2 药物及用法 临床试验中的西药包括:多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司, 批次: SH3136, 规格: 250mg×40片); 卡左双多巴控释片(杭州默沙东制药有限公司, 批次: N017142, 规格: 50mg/200mg×30片)。所有中药均采用单味中药配方颗粒, 由天江药业有限公司生产。其中止颤汤由生黄芪30g、白芍30g、丹参12g、知母9g、钩藤15g、升麻9g、虎杖15g组成。服用方法为每天2次, 每次1包, 开水冲服。中药安慰剂取止颤汤原方1/20的药量, 余量用麦芽糊精、食用色素补充。其颜色、气味、外观、包装及服用方法等基本与止颤汤方相同。药品保存由药品管理员负责, 专柜加锁, 室温干燥处保存, 并建立专用的“试验用药品使用记录表”。

2.3 观察指标

2.3.1 疗效评定标准 采用统一帕金森病评定量表(UPDRS)评价患者总体疗效^[6]; 中医症候积分评定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]拟定; 非运动症状问卷量表(NMSQuest)评估患者非运动症状多少^[8]; 帕金森病睡眠量表(PDSS)评估患者睡眠情况^[9]; 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评价患者抑郁情况^[10]; 39项帕金森病生活质量问卷(PDQL-39)评估患者生活质量, 每项为1~5分, 分数越高, 表示患者的生活质量越高。上述指标分别于患者入组时和治疗12周后各测定1次, 观察评定疗效性指标变化。

2.3.2 安全性指标 治疗前及治疗12周后分别检测2组血常规、尿常规、粪便常规、肝肾功能、心电图等指标, 对可能出现的不良事件随时观测并记录。

2.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计学分析, 发生率采用百分比。数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间计数资料比较采用 χ^2 检验或 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 疗效观察

3.1 2组患者UPDRS评分比较 见表1。

组别	时间	精神、行为和情绪积分	日常活动积分	运动功能积分	并发症积分
治疗组 (n=43)	治疗前	3.67±2.21	15.42±5.4	18.64±6.45	3.22±2.16
	治疗后	2.10±1.87 ^{*△}	10.64±6.12 ^{*△}	14.26±5.82 ^{*△}	2.96±2.41
对照组 (n=43)	治疗前	3.12±2.66	16.36±5.4	19.68±6.36	4.24±3.01
	治疗后	2.92±1.98	12.83±4.82 [*]	16.86±5.82 [*]	3.92±2.76

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

3.2 2组患者其他量表评分比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后5项量表评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

项目	治疗组 (n=43)		对照组 (n=43)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医症候积分	19.51±4.25	9.23±5.13 [△]	20.18±5.43	14.51±4.62 [*]
NMSQuest 评分	14.2±4.3	9.7±3.8 [△]	13.9±4.5	12.4±4.2
HAMD 评分	14.13±3.41	9.26±3.65 [△]	13.74±4.02	14.62±3.17
PDSS 评分	103.51±12.62	115.27±13.65 [△]	104.63±14.27	102.72±12.58
PDQL 评分	110.51±6.22	138.16±5.47 [△]	109.75±5.68	121.35±5.86 [*]

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

3.3 2组患者安全性指标比较 2组患者治疗前后血、尿、便常规,肝肾功能检查均无明显变化。观察期间,治疗组出现恶心1例,不良反应发生率2.33%;对照组出现恶心1例、胃肠胀气1例、厌食2例、增加抑郁3例,不良反应发生率16.28%。治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ($P<0.05$)。

4 讨论

PD是一种临床异质性较明显的疾病,运动症状与非运动症状共同构成其完整症状谱。目前,对于PD的治疗以药物治疗为主,多为经验性治疗及对症治疗,缺乏可延缓疾病进展、具备长期疗效且毒副作用较小的药物。中医学将PD归属于“颤病”范畴,近年来,有关中医药治疗帕金森病的研究日益增多。研究显示,复方中药或者单味中药可以通过抗氧化应激和抗神经细胞凋亡等途径发挥对PD的预防和治疗作用^[11]。中药能够减轻帕金森病患者的临床症状,尤其是非运动症状,改善病人的整体功能,提高其日常生活能力及运动功能,且安全性较高。与单纯用西药相比,中药联合治疗可以明显减少患者胃肠道反应、便秘、失眠、精神症状、开关现象、头晕等副作用发生率^[12]。鉴于中药治疗具有协同作用强、整体调节及副作用小等优势,中药在预防和治疗PD上具有良好的应用前景。

帕金森病以中老年人多见,古人云“人过中年则阴气自半”,此时脏腑气血逐渐亏虚,若是摄生不当、情志失调、饮食不节等,必然导致肝肾阴虚,精血复耗,从而导致虚风内动,手足振摇,不能自控,筋脉失养,僵直迟缓。李如奎教授结合历代医家的学术观点,根据多年的临床经验,认为帕金森病为本虚标实之证,以肝肾阴虚、气血不足为本,兼有脾胃虚弱,痰瘀阻滞。病程日久,肾精耗损,可出现髓海亏虚之证候。所以,李教授临床多采用益气养血、肝肾并补之法,临证以止颤汤为主要方剂。方中黄芪补气,丹参、白芍活血补血,钩藤、知母养阴熄风,白芍缓急、柔筋,虎杖泻浊火,使清阳之府静谧,升麻升清阳,使清气得升,脑髓得补。诸药合用,共奏益气活血、养阴息风之效。本研究结果显示,在西药治疗基础上

联合中药止颤汤能有效改善帕金森病患者各项量表评分,与西药联合中药安慰剂比较,其在改善患者情绪障碍、睡眠障碍等非运动症状及改善患者生活质量方面效果明显,且安全性较好,较全面地证实了止颤汤改善PD患者运动症状与非运动症状的疗效确切。下一步拟进一步研究其作用机制,并对药物的毒理、药理进行深入研究。

参考文献

- [1] 陈生弟,陈伟.帕金森病非运动症状的识别与处理:从忽视到重视[J].中华神经科杂志,2012,45(6):361.
- [2] HUGHES A J, DANIEL S E, KILFORD L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1992, 55(3):181.
- [3] 中医老年颤证诊断和疗效评定标准[J].北京中医学院学报, 1992, 15(4):39.
- [4] HOEHN M M, YAHR M D. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. Neurology, 1967, 17(5):427.
- [5] BORROMEI A, CARAMELLI R, CHERIEGATTI G, et al. Ability and fitness to drive of Parkinson's disease patients[J]. Funct Neurol, 1999, 14(4):227.
- [6] 陈海波,译.王新德,审校.统一帕金森病评定量表[J].中华老年医学杂志,1999,18(1):61.
- [7] 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,2002:93.
- [8] CHAUDHURI K R, MARTINEZ-MARTIN P, SCHAPIRA A H, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study[J]. Mov Disord, 2006, 21(7):916.
- [9] CHAUDHURI K R, PAL S, DIMARCO A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2002, 73(6):629.
- [10] SCHRAG A, BARONE P, BROWN R G, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations[J]. Mov Disord, 2007, 22(8):1077.
- [11] 袁惠莉,汪璇,张丽娟,等.中药在防治帕金森病中的作用及研究进展[J].中国药理学通报,2010,26(7):850.
- [12] 霍青,于亚萍.中药治疗帕金森病临床疗效的系统评价[J].环球中医药,2014,7(1):29.

第一作者:蔡丽(1984—),女,医学硕士,主治医师,研究方向为中医药防治神经系统变性疾病。

通讯作者:刘毅,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师。0446@szy.sh.cn

收稿日期:2017-08-16

编辑:王沁凯 强雨叶(助理)