补脑息风止痉汤对帕金森患者血清炎性因子的影响

杨才弟¹ 陈杰²

(1 四川省医学科学院/四川省人民医院(东院)神经内科,成都,610100; 2 湖北省孝感市中心医院检验科,孝感,432100)

摘要 目的:探究补脑息风止痉汤治疗帕金森对患者血清炎性因子的影响。方法:选取2017年3月至2018年4月四川省人民医院(东院)收治的帕金森患者69例,按照随机数字表法随机分为对照组($n=34$)和观察组($n=35$)。对照组给予左旋多巴治疗,观察组在对照组用药的基础上联合补脑息风止痉汤治疗,2组均连续治疗2个月。比较治疗前后2组UPDRS评分及中医症候积分;统计治疗后2组临床疗效;另检测并比较2组治疗前后认知功能及血清炎性因子变化。结果:与治疗前比较,治疗后2组UPDRS-I、UPDRS-II、UPDRS-III、UPDRS-IV评分及观察组中医症候积分降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);治疗后观察组临床总有效率高达88.57%,较对照组的67.65%显著升高($P<0.05$);与治疗前比较,治疗后2组MMSE、MoCA评分及观察组血清SOD水平升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);2组血清IL-6、IL-1 β 、MDA水平降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。结论:补脑息风止痉汤可显著改善帕金森患者临床症状,有效降低其血清炎性因子水平,并抑制氧化应激反应,提高患者认知功能,临床疗效显著优于常规西医治疗。

关键词 帕金森;补脑息风止痉汤;炎性因子;氧化应激;疗效

Effects of Bunao Xifeng Zhijing Decoction on the Serum Inflammatory Factors of Parkinson's Disease Patients

Yang Caidi¹, Chen Jie²

(1 Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610100, China; 2 Clinical Laboratory, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan 432100, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Bunao Xifeng Zhijing Decoction on the serum inflammatory factors of Parkinson's disease patients. **Methods:** A total of 69 cases Parkinson's disease patients were selected and divided randomly into control group ($n=34$) and observation group ($n=35$) in Sichuan Provincial People's Hospital from March 2017 to April 2018. The control group was treated with levodopa, and the observation group was treated levodopa with Bunao Xifeng Zhijing Decoction on the basis of control group. The 2 groups were treated continuously 2 months. The UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) scores and Chinese medicine syndrome points in 2 groups before and after treatment were compared. The clinical efficacy in 2 groups were accumulated. The changes of cognitive function and serum inflammatory factors of 2 groups were detected and compared. **Results:** Compared with before treatment, the UPDRS-I, UPDRS-II, UPDRS-III, UPDRS-IV scores in 2 groups and the Chinese medicine syndrome point in observation group decreased after treatment, and observation group was lower compared with control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The clinical efficacy rate in observation group after treatment reached up to 88.57%, which significantly increased than that 67.65% in control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment) scores in 2 groups and serum SOD level in observation group increased after treatment, and observation group was higher compared with control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The serum IL-6, IL-1 β , MDA levels in 2 groups decreased, and observation group was lower than control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Bunao Xifeng Zhijing Decoction can improve the clinical symptom of Parkinson's disease patients, reduce the serum inflammatory factors level, inhibit the oxidative stress and enhance the cognitive function of patients. The clinical efficacy is superior to conventional western medicine remarkably.

Key Words Parkinson's disease; Bunao Xifeng Zhijing Decoction; Inflammatory; Oxidative stress; Efficacy

中图分类号:R277.7;R742.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.008

帕金森也称为震颤麻痹,是一种比较严重的神经系统疾病,多发于老年人群,且男性患者发病率稍高,临床主要表现为震颤、肌肉强直、运动障碍等,同时部分患者可伴严重的情感或认知障碍^[1-2]。目前有关帕金森的发病机制尚不确切,中脑黑质密部色素脱失及多巴胺神经元缺失为其主要病理变化,患者脑组织缺少的多巴胺主要由左旋多巴为主的药物供给,但其无法阻止神经元变性的自然进展,同时随

用药时间延长与剂量加大会引发诸多相关不良反应^[3-4]。中医学将帕金森病归属于“颤证”“痉证”等范畴,中医学中肝主筋,颤证多由肝风内动、筋脉失养所致,筋随风动,故肢体痉挛、颤振^[5],中药汤剂补脑息风止痉汤可熄风、止痉、除颤,对帕金森患者具有一定的疗效。本研究旨在进一步探究补脑息风止痉汤治疗帕金森的临床疗效,并观察其对患者认知及血清炎性因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 4 月四川省人民医院(东院)收治的帕金森患者 69 例,按照随机数字表法随机分为对照组($n=34$)和观察组($n=35$),对照组中男 20 例,女 14 例;年龄 47~72 岁,平均年龄(62.48 ± 6.31)岁;病程 6 个月~10 年,平均病程(4.72 ± 2.03)年;文化程度:小学及以下 15 例,初中 9 例,高中及中专 7 例,大专及以上 3 例。观察组中男 23 例,女 12 例;年龄 45~75 岁,平均年龄(63.64 ± 6.83)岁;病程 6 个月~10 年,平均病程(4.58 ± 2.14)年;文化程度:小学及以下 16 例,初中 9 例,高中及中专 8 例,大专及以上 2 例。2 组以上一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过该院医学伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断符合《帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南》^[6]中的相关诊断标准;2) 符合《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》^[7]中颤证的相关中医诊断标准。

1.3 纳入标准 1) 符合上述中西医诊断标准者;2) 伴有典型的僵直、静止性震颤、少动、姿势反射等症状者;3) 可严格遵循治疗计划接受治疗者等。

1.4 排除标准 1) 伴明显肌肉萎缩、小脑体征、锥体系统损伤、眼外肌麻痹表现者;2) 因脑血管病、药物或 CO 中毒等所致的继发性认知功能障碍者;3) 对本研究所用药物具有过敏反应者;4) 无法配合治疗或按时随诊者;5) 伴有严重心、肝、肾等脏器功能障碍者等。

1.5 脱落与剔除标准 1) 治疗期间擅自服用其他药物治疗者;2) 治疗依从性差且未能完成整个治疗计划者;3) 治疗期间因发生严重不良事件必须终止治疗者;4) 治疗中主动退出者;5) 同时参与其他研究或治疗后失访者等。

1.6 治疗方法 对照组患者口服左旋多巴片(杭州国光药业有限公司,国药准字 H20103627)治疗,初始剂量为 250 mg/次,3 次/d,每隔 3~5 d 大剂量组逐渐增加剂量,加量至 350 mg/次,3 次/d;观察组在对照组治疗的基础上联合补脑息风止痉汤治疗,药方组成:龟甲、北黄芪各 30 g,白芍 20 g,胆南星、天麻(另炖)、肉苁蓉、白术各 15 g,怀牛膝、法半夏、人参 10 g(另炖)各 10 g,当归、云茯苓各 12 g,鹿茸 3 g(另炖),全蝎 3 g,地龙 6 g,蜈蚣 2 条。1 剂/d,以水煎制,分早晚 2 次服用。2 组均连续治疗 2 个月,然后对其疗效进行评估。

1.7 观察指标 1) 评估并比较 2 组治疗前后帕金

森综合评分量表(UPDRS)^[8]评分及中医症候积分;其中 UPDRS 包括 4 部分,精神、行为与情绪方面采用 UPDRS-I 评估;日常活动方面采用 UPDRS-II 评估;运动功能采用 UPDRS-III 评估;运动并发症采用 UPDRS-IV 评估;UPDRS 评分为 4 项之和,分值越高症状越严重;中医症候积分参照《中药新药临床研究指导原则》^[9],主要包括记忆衰退、纳呆胸闷、头晕耳鸣、反应迟钝、少寐多梦等,分值越高症状越严重;2) 治疗后统计 2 组患者临床疗效;3) 分别于治疗前后采用简易精神状态量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[10]评估 2 组认知功能,均经校正受教育程度偏倚后进行评分,其中 MMSE 评分 ≥ 25 分为认知功能正常,14~24 分为认知功能障碍, ≤ 13 分为痴呆;MoCA 评分 ≥ 26 分为正常, < 26 分为认知功能障碍;4) 采集 2 组患者治疗前后晨起空腹静脉血 4 mL,静置后经 3 000 r/min 离心 15 min 后,取上清,以 ELISA 检测血清白细胞介素-6、 1β (IL-6、IL- 1β)水平;分别采用硫代巴比妥酸比色法及羟胺法检测血清丙二醛(MDA)及超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.8 疗效判定标准 依据帕金森综合评分量表(UPDRS)进行疗效评估:疗效指数降低 90%~100%者为基本控制;疗效指数降低 46%~89%者为显著进步;疗效指数降低 15%~45%者为进步;疗效指数降低 $< 15\%$ 或有所增大者为无变化;疗效指数增大 15%以上者为恶化。疗效指数=(治疗前症状-治疗后症状)积分/治疗前症状积分 $\times 100\%$ 。总有效率=基本控制率+显著进步率+进步率^[11]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对研究数据进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组中医症候积分及认知功能改善情况比较 治疗前 2 组患者各项 UPDRS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组 UPDRS-I、UPDRS-II、UPDRS-III、UPDRS-IV 评分及观察组中医症候积分均显著降低,且观察组均显著低于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 治疗后 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组临床总有效率达 88.57%,较对照组的 67.65% 显著升高,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者治疗前后 UPDRS 评分及中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	UPDRS-I	UPDRS-II	UPDRS-III	UPDRS-IV	中医症候积分
对照组 ($n=34$)					
治疗前	2.52 ± 0.97	13.03 ± 1.16	35.18 ± 6.41	2.66 ± 0.98	18.46 ± 2.56
治疗后	1.99 ± 0.92 [△]	9.65 ± 1.05 [△]	22.34 ± 5.80 [△]	1.97 ± 0.84 [△]	17.43 ± 2.44 [△]
观察组 ($n=35$)					
治疗前	2.53 ± 0.99	12.95 ± 1.13	35.06 ± 6.37	2.78 ± 1.02	17.99 ± 2.81
治疗后	1.46 ± 0.87 ^{*△}	7.52 ± 1.01 ^{*△}	15.91 ± 5.76 ^{*△}	1.14 ± 0.76 ^{*△}	9.08 ± 2.35 ^{*△}

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

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	基本控制	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率
对照组 ($n=34$)	6(17.65)	8(23.53)	9(26.47)	8(23.53)	3(8.82)	23(67.65)
观察组 ($n=35$)	9(25.71)	11(31.43)	11(31.43)	4(11.43)	0(0.00)	31(88.57) [*]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.3 治疗前后 2 组患者认知功能比较 治疗前 2 组患者 MMSE 和 MoCA 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 2 组 MMSE、MoCA 评分较治疗前均显著升高, 且观察组较对照组显著升高, 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后认知功能比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	MMSE 评分	MoCA 评分
对照组 ($n=34$)		
治疗前	15.23 ± 3.84	16.38 ± 3.75
治疗后	17.12 ± 3.51 [△]	18.42 ± 3.69 [△]
观察组 ($n=35$)		
治疗前	15.18 ± 3.81	16.32 ± 3.77
治疗后	19.41 ± 3.42 ^{*△}	20.33 ± 3.58 ^{*△}

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

2.4 治疗前后 2 组血清相关炎症因子及氧化应激指标水平变化比较 治疗前 2 组患者 IL-6、IL-1 β 、SOD 和 MDA 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 2 组血清 IL-6、IL-1 β 、MDA 水平较治疗前均降低, 且观察组较对照组更低, 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组患者治疗后血清 SOD 水平均升高, 观察组更明显, 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后血清相关炎症因子及氧化应激指标水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	SOD (U/mL)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
对照组 ($n=34$)				
治疗前	37.21 ± 6.32	93.16 ± 23.14	69.17 ± 18.95	9.17 ± 3.11
治疗后	30.23 ± 6.01 [△]	81.65 ± 20.96 [△]	72.28 ± 17.63	8.23 ± 2.54 [△]
观察组 ($n=35$)				
治疗前	36.48 ± 6.19	92.89 ± 22.97	69.32 ± 18.87	9.24 ± 3.08
治疗后	19.35 ± 5.97 ^{*△}	49.67 ± 19.23 ^{*△}	81.02 ± 17.51 ^{*△}	5.16 ± 2.09 ^{*△}

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

3 讨论

目前多巴胺替代疗法是治疗帕金森的金标准, 可改善患者临床症状, 延长生存期, 其中左旋多巴是治疗帕金森最基本、有效的药物之一。但研究^[12]报道, 左旋多巴治疗 PD 时, 会导致患者血浆同型半胱氨酸水平升高, 导致相关神经变性疾病的发生; 此外, 李微浪等^[13] 研究报道, 左旋多巴还可损伤线粒体呼吸链, 增加脂质过氧化物水平, 促进多巴胺能神经元死亡, 因此其治疗帕金森的整体疗效并不理想。

中医学认为颤证为本虚标实之证, 以肾精亏虚为本虚, 肝风内动、痰热为标实; 其病位在肝, 日久累及肾、脾, 且瘀血阻络筋骨贯穿全程, 由于风痰瘀阻, 虚风内动, 患者有筋骨肌肉拘急僵硬、震颤麻痹等表现; 此外, 脑为元神之府, 主五脏六腑, 若脑神不足, 则神不导气, 故震颤不得自控, 因而治宜补肝益肾、填精补脑、熄风通络、定惊止痉除颤^[14-15]。本研究所用中药补脑息风止痉汤中龟甲可打通任督二脉, 由此精血元阳可上达脑髓, 通达全身; 北黄芪、人参可运化水湿、益气健脾、大补元气; 肉苁蓉、鹿茸辛热温润, 阳气兼顾, 与北黄芪、人参联用可温壮元阳, 阴阳双补; 白芍、怀牛膝、当归联用, 具有肝肾同治, 精血双补之功效, 可互化肝肾精血, 填精补脑, 还可滋

水涵木,养血熄风,濡养筋脉,柔肝舒筋,有效解除筋脉拘急、颤抖诸症;胆南星具有清热化痰,熄风定惊,定痫止搐之功;法半夏具有燥湿化痰、和胃降逆之效,两者合用可消已聚之痰浊;天麻擅平肝熄风,定惊止痉,祛风通络;白术、云茯苓则善健脾祛湿;全蝎、蜈蚣及地龙穿筋透骨,善搜风通络,将筋骨之风毒剔除;全方诸药合用,共达阴阳气血精髓交补,风火痰湿瘀同治,脑髓元神筋骨并调之目的;共奏化痰开窍,熄风止痉,填精补脑,舒筋通络之功效^[16]。

吴之煌^[17] 研究报道,中药补脑息风止痉汤可保护多巴胺能神经元,并改善帕金森患者临床症状、智能及精神症状,已成为临床治疗帕金森的常用方剂。郭莉^[18] 研究报道,补脑息风止痉汤对帕金森患者疗效显著且具有良好的安全性,其填精补脑效果显著,可有效改善帕金森患者自主神经功能,促进认知功能恢复。此外,帕金森患者有精神错乱、焦虑、记忆及社交受损等认知功能障碍的表现。国内外常用的POCD 筛选量表为 MMSE 量表,另外轻度 POCD 的重要工具为 MoCA 量表,其具有快速、敏感等优势。本研究中治疗后 2 组 UPDRS 评分及观察组中医症候积分降低,且观察组低于对照组;治疗后 2 组 MMSE 评分及 MoCA 评分升高,且观察组高于对照组;此外,治疗后观察组临床总有效率高达 88.57%,较对照组的 67.65% 显著升高。提示补脑息风止痉汤可显著缓解帕金森患者临床症状,改善患者精神、行为与情绪,恢复其日常生活能力、运动功能与认知功能,临床疗效得以提高。目前中脑黑质多巴胺神经元缺失在帕金森病的发病机制中得到广泛认可,而炎症反应、氧化应激损伤等与多巴胺神经元缺失密切相关。研究^[19-20] 报道,补脑息风止痉汤中人参主要活性成分人参皂苷可拮抗氧化应激反应、抑制并阻断神经元凋亡通路;肉苁蓉多糖也可通过抑制氧化应激反应改善阿尔茨海默症大鼠学习与记忆功能;同时补脑息风止痉汤中白芍、胆南星、白术、云茯苓等多味中药均具有显著的抗炎、抗氧化作用。本研究结果显示,治疗后 2 组血清 IL-6、IL-1 β 、MDA 水平降低,观察组血清 SOD 水平升高,且 2 组间差异有统计学意义。提示中药补脑息风止痉汤可有效抑制帕金森患者炎症反应及氧化应激反应,继而改善患者临床诸症及认知功能。

综上所述,补脑息风止痉汤可显著改善帕金森患者临床症状,有效降低血清炎症因子水平,抑制机体氧化应激反应,继而提高其认知功能,临床疗效显著优于常规西医治疗,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李星,王希佳. 中西医疗治帕金森病睡眠障碍的效果分析[J]. 世界中医药,2017,12(12):2946-2948.
- [2] Weintraub D. Progress Regarding Parkinson's Disease Psychosis: It's No Illusion[J]. Movement Disorders Clinical Practice,2016,3(5):431-434.
- [3] 王艳,刘卫国,章文斌,等. 急性左旋多巴冲击试验对帕金森病患者运动症状的改善特点[J]. 贵州医药,2016,40(7):763-764.
- [4] 崔会营. 中药辅助左旋多巴类药物治疗帕金森病疗效和安全性的系统评价[D]. 广州:暨南大学,2015.
- [5] 陈军虎,刘远新,王新亭. 帕金森病中医因病机的研究进展[J]. 新疆中医药,2016,34(6):74-76.
- [6] 陈海波. 帕金森病抑郁、焦虑及精神性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. 中华神经科杂志,2013,46(1):56-60.
- [7] 隆呈祥. 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):39-39.
- [8] 王融. 帕金森病抑郁与综合评分量表评分间关系[J]. 航空航天医学杂志,2010,21(5):688-688.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
- [10] 李少华. PU-541 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)中文(北京)版与简易精神状态量表(MMSE)评估帕金森病患者认知功能的对比研究[C]//全国神经病学学术会议. 2009.
- [11] 叶瑞馨,耿庆山,陈剑,等. 3 种焦虑评定量表在综合门诊患者中的应用比较[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(3):271-273.
- [12] Guo G, Xu S, Cao L D, et al. The effect of levodopa benserazide hydrochloride on homocysteinemia levels in patients with Parkinson's disease and treatment of hyperhomocysteinemia[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences,2016,20(11):2409-2409.
- [13] 李微浪,邹小冬,王浩,等. 多巴胺受体激动剂治疗帕金森病的基础研究进展[J]. 中华临床医师杂志(连续型电子期刊),2016,17(11):167-168.
- [14] 郑建勇,任晓敏. 帕金森病中西医结合治疗的临床效果分析[J]. 中国继续医学教育,2016,8(15):198-199.
- [15] 鲁阳洋,刘远新,熊冻. 中医药治疗帕金森病研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(2):433-436.
- [16] 任新立. 健脾熄风止痉汤治疗小儿多发性抽动症效果探讨[J]. 内蒙古中医药,2014,33(15):8-9.
- [17] 吴之煌. 补脑熄风止痉汤治疗帕金森病的临床疗效观察[J]. 中国现代医生,2017,55(29):116-118.
- [18] 郭莉. 补脑息风止痉汤治疗帕金森病的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(5):108-109.
- [19] Aravinthan A, Kim J H, Antonisamy P, et al. Ginseng total saponin attenuates myocardial injury via anti-oxidative and anti-inflammatory properties[J]. Journal of Ginseng Research,2015,39(3):206-212.
- [20] 高筱雅,陈晖,王慧杰. 复方卡比多巴片联合补脑熄风止痉汤治疗帕金森病疗效及对患者血清炎症因子水平的影响[J]. 中国药师,2016,19(5):910-913.