

[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1): 8-10.

[13] 刘 宾. 对桂枝甘草汤作用的认识[J]. 医学争鸣, 2018, 9(5): 45-47.

[14] Obokata M, Takeuchi M, Negishi K, *et al.* Relation between echocardiogram-based cardiac parameters and outcome in heart failure with preserved and reduced ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(9): 1356-1362.

[15] 邬 涛, 吴清华, 吴 丹, 等. 慢性心力衰竭患者外周血 NF-κB、血清 TGF-β1 与心室重构的相关性[J]. 重庆医学, 2016, 45(24): 3408-3411.

[16] 依不拉音·阿不都瓦衣提, 杨 芳, 陶 琳. 瑞舒伐他汀治疗慢性心力衰竭的疗效及对内皮素及炎性因子的影响[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(4): 278-280.

[17] 陈召起, 邢作英, 王永霞, 等. 桂枝甘草汤含药血清对离体豚鼠心室肌细胞膜电位的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(5): 971-975.

加味五虎追风散联合多巴丝肼对肾虚血瘀型帕金森病合并轻度认知障碍患者的临床疗效

任素华¹, 杨春旭², 魏 晓¹
(1. 新乡市中心医院, 河南 新乡 453000; 2. 新乡市妇幼保健院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 探讨加味五虎追风散联合多巴丝肼对肾虚血瘀型帕金森病合并轻度认知障碍患者的临床疗效。**方法** 144 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 72 例, 对照组给予多巴丝肼, 观察组在对照组基础上加用加味五虎追风散, 疗程 3 个月。检测统一帕金森病评定量表 (UPDRS) 评分、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分、39 项帕金森生存质量调查问卷 (PDQ-39) 评分、脑神经递质 [5-羟色胺 (5-HT)、乙酰胆碱 (Ach)、多巴胺 (DA)] S 谱值、左旋多巴日用量、不良反应发生率变化。**结果** 治疗后, 观察组 UPDRS、PDQ-39 评分及 Ach 低于对照组 ($P<0.05$), MoCA 评分、5-HT、DA 更高 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 加味五虎追风散联合多巴丝肼能有效减轻肾虚血瘀型帕金森病合并轻度认知障碍患者认知功能损害, 调控脑神经递质表达, 延缓病情进展, 改善生活质量, 疗效确切, 安全性较高。

关键词: 五虎追风散; 多巴丝肼; 帕金森病; 轻度认知障碍; 肾虚血瘀

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)05-1191-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.05.016

Clinical effects of Supplemented Wuhu Zhuifeng Powder combined with levodopa and benserazide hydrochloride on patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment due to Kidney Deficiency and Blood Stasis

REN Su-hua¹, YANG Chun-xu², WEI Xiao¹
(1. Xinxiang Municipal Central Hospital, Xinxiang 453000, China; 2. Xinxiang Municipal Maternal and Child Health Hospital, Xinxiang 453003, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the clinical effects of Supplemented Wuhu Zhuifeng Powder combined with levodopa and benserazide hydrochloride on patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment due to Kidney Deficiency and Blood Stasis. **METHODS** One hundred and forty-four patients were randomly assigned into control group (72 cases) for 3-month administration of levodopa and benserazide hydrochloride, and observation group (72 cases) for 3-month administration of both Supplemented Wuhu Zhuifeng Powder, levodopa and benserazide hydrochloride. The changes in unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) score, Montreal Cognitive

收稿日期: 2019-06-24
基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201702132)
作者简介: 任素华 (1980—), 男, 硕士, 主治医师, 从事中医脑病研究。Tel: 18336089822, E-mail: hbzyax75@126.com

Assessment (MoCA) score, 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) score, S spectrum values of brain neurotransmitters [5-hydroxytryptamine (5-HT), acetyl choline (Ach), dopamine (DA)], daily dosage of levodopa and incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS** After the treatment, the observation group demonstrated lower UPDRS, PDQ-39 scores and Ach than the control group ($P<0.05$), along with higher MoCA score, 5-HT and DA ($P<0.05$). No obvious difference in incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment due to Kidney Deficiency and Blood Stasis, Supplemented Wuhu Zhuifeng Powder combined with levodopa and benserazide hydrochloride can effectively reduce cognitive function damage, regulate brain neurotransmitter expressions, delay disease progression and improve life quality, with definite efficacy and high safety.

KEY WORDS: Wuhu Zhuifeng Powder; levodopa and benserazide hydrochloride; Parkinson's disease; mild cognitive impairment; Kidney Deficiency and Blood Stasis

帕金森病是一种缓慢进展的中枢神经系统变性疾病,以中老年人作为高发人群,临床主要表现为静止性震颤、姿势步态异常、动作徐缓、肌强直等运动症状,以及自主神经功能异常、认知功能障碍等非运动症状,可严重影响患者生活质量^[1-2]。帕金森病合并轻度认知障碍是常见的非运动症状之一,由于它是帕金森病伴痴呆的前期状态,故早期识别、予以有效干预措施可有助于缓解病情进展,对改善患者预后具有重要价值^[3]。

目前,西医对帕金森病合并轻度认知障碍的治疗以口服左旋多巴等西药为主,尽管能取得一定疗效,但随着服用时间延长疗效不断下降,药物所需剂量逐渐增加,由此造成的运动波动、异动症、开关现象发生率也随之增加;近年来大量研究表明,中医药可通过多靶点、多途径的作用机制来发挥出显著的相关治疗效果^[4]。本研究探讨加味五虎追风散联合多巴丝肼对肾虚血瘀型帕金森病合并轻度认知障碍患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 8 月至 2018 年 9 月收治于新乡市中心医院的 144 例肾虚血瘀型帕金森病合并轻度认知障碍患者,用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 72 例。其中,对照组男 43 例,女 29 例;年龄 57~81 岁,平均年龄 (69.2 ± 5.5) 岁;帕金森病病程 4~18 年,平均病程 (8.0 ± 3.1) 年,而观察组男 40 例,女 32 例;年龄 56~83 岁,平均年龄 (70.4 ± 5.8) 岁;帕金森病病程 3~19 年,平均病程 (8.3 ± 3.4) 年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医(帕金森病合并轻度认知障碍) 参

照英国帕金森病协会制定的相关内容^[5]。(1)记忆力减退;(2)简易精神状态检查(MMSE)评分文盲 ≤ 17 分,小学 ≤ 20 分,中学及以上 ≤ 24 分;(3)全面衰退量表(GDS)评分 2~3 级;(4)可维持基本日常生活能力。

1.2.2 中医(肾虚血瘀型) 参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[6]制定的相关内容。主症腰膝酸软,腰痛,耳鸣;次症肢体麻木,记忆减退,视物模糊,听力下降或耳聋;舌脉象舌淡紫暗,脉细涩。

1.3 纳入标准 (1)符合“1.2”项下诊断标准;(2)年龄 55~85 岁;(3)神志清楚,能正常沟通;(4)患者对该研究知情,自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)药源性帕金森综合征、帕金森病痴呆;(2)谵妄、卒中、头部外伤等其他原因导致的认知功能障碍;(3)合并严重心肺肝肾等脏器功能障碍;(4)合并血液系统、免疫系统严重原发性疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)合并严重抑郁、焦虑、精神分裂症;(7)酗酒或药物滥用史;(8)对本研究药物过敏,或为严重过敏体质。

1.5 治疗手段 对照组给予多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,批号 1705023,0.25 g/片)口服,视病情每天 0.125~0.250 g,每天 2~4 次;观察组在对照组基础上加用加味五虎追风散内服治疗,组方蝉蜕、天南星各 6 g、天麻 12 g、僵蚕 10 g、全蝎 3 g、大地棕根 15 g,每天 1 剂,水煎至 400 mL,分早晚 2 次温服。2 组均连续治疗 3 个月。

1.6 指标检测

1.6.1 病情严重程度评定 治疗前后采用统一帕

金森病评定量表 (UPDRS) 对患者病情状况进行判断, 包括日常生活活动 (UPDRS-II)、运动检查 (UPDRS-III)、治疗的并发症 (UPDRS-IV), 每部分得分越高, 其对应的状态越差。

1.6.2 认知功能障碍评定 治疗前后采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 对患者认知功能障碍程度进行评价, 包括视空间、注意力、执行力、抽象、命名、语言、延迟回忆、定向力等方面, 总分 0~30 分, 26 分及 26 分以上为正常, 15~25 分为认知功能障碍, 若受教育年限在 12 年及以内则评分结果加 1 分。

1.6.3 生活质量评价 治疗前后采用 39 项帕金森生存质量调查问卷 (PDQ-39) 对患者生活质量进行评估, 包括身体活动、日常生活行为、精神健康等 8 个维度共 39 个问题, 每个题目评分 0~4 分 (0 分从不, 1 分偶尔, 2 分有时, 3 分经常, 4 分始终或无法做), 分值越高, 生活质量越低。

表 1 2 组 UPDRS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=72$)

组别	UPDRS-II/分		UPDRS-III/分		UPDRS-IV/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.56±2.42	12.24±2.60 [#]	21.23±4.32	21.56±4.81 [#]	2.72±0.74	2.78±0.95 [#]
对照组	12.17±2.75	14.55±2.58 [*]	20.99±5.17	25.47±5.33 [*]	2.70±0.83	3.02±0.79 [*]

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.2 MoCA、PDQ-39 评分 治疗后, 观察组 MoCA 评分升高 ($P<0.05$), PDQ-39 评分降低 ($P<0.05$); 对照组前者降低 ($P<0.05$), 后者升高 ($P<0.05$); 观察组 MoCA、PDQ-39 评分与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 脑神经递质 S 谱值 治疗后, 观察组 5-HT、DA 水平升高 ($P<0.05$), Ach 水平无明显变化 ($P>0.05$); 对照组前两者水平无明显变化 ($P>0.05$), 后者水平升高 ($P<0.05$); 观察组 5-HT、

表 3 2 组脑神经递质 S 谱值比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=72$)

组别	5-HT/MHz		Ach/MHz		DA/MHz	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.42±3.44	20.34±4.12 ^{*#}	16.22±4.76	16.30±4.12 [#]	4.45±1.84	6.78±1.57 ^{*#}
对照组	17.77±3.18	17.12±3.57	16.15±4.25	19.24±3.87 [*]	4.51±1.72	4.37±1.66

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.4 左旋多巴日用量 治疗后, 观察组左旋多巴日用量降低 ($P<0.05$), 而对照组升高 ($P<0.05$); 观察组其日用量低于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应发生率 对照组有 2 例嗜睡, 2 例

1.6.4 神经递质测定 治疗前后采用北京同仁光电公司生产的 ML2001 型脑电超慢涨落分析仪进行脑涨落图检测, S4 谱反映 5-羟色胺 (5-HT)、S5 谱反映乙酰胆碱 (Ach)、S11 谱反映多巴胺 (DA)。疗程结束后检测应在停药 2 d 后进行, 患者应处于清醒、安静状态中, 并取坐位、闭目, 以避免外源性因素影响检测结果。

1.7 不良反应 包括嗜睡、恶心、食欲减退等。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件进行处理, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 UPDRS 评分 治疗前后, 观察组 UPDRS-II、UPDRS-III、UPDRS-IV 评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 对照组以上评分升高 ($P<0.05$), 也高于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 2 2 组 MoCA、PDQ-39 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=72$)

Tab. 2 Comparison of MoCA and PDQ-39 scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=72$)

组别	MoCA/分		PDQ-39/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.53±4.62	20.34±4.16 ^{*#}	47.54±4.55	41.12±3.96 ^{*#}
对照组	17.24±5.15	14.36±3.82 [*]	47.12±5.02	50.24±4.72 [*]

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

DA 水平高于对照组 ($P<0.05$), Ach 水平更低 ($P<0.05$), 见表 3。

头晕, 2 例直立性低血压, 2 例恶心, 3 例食欲减退, 1 例失眠, 不良反应发生率为 16.7%; 观察组有 1 例食欲减退, 3 例恶心, 1 例头晕, 2 例嗜睡, 不良反应发生率为 9.7%。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 2 组左旋多巴日用量比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=72$)

Tab.4 Comparison of daily dosages of levodopa between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=72$)

组别	治疗前/(mg·d ⁻¹)	治疗后/(mg·d ⁻¹)
观察组	377.45±97.24	322.45±86.35* [#]
对照组	368.86±104.56	472.34±112.45*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

以往认为,帕金森病为单纯运动障碍性疾病,并以静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直、姿势平衡障碍为典型症状表现,但随着研究的深入,近年来其非运动症状逐渐引起重视,主要表现为认知功能减退、抑郁、睡眠障碍等^[7-8]。患者大多存在不同程度的认知功能损害,其机制目前尚未完全清楚,可能与多巴胺 D₂ 受体缺失有关,它与胆碱能相关的神经通路损伤可能是认知功能损害的重要机制,此外皮质萎缩、异常蛋白沉积等也与其发生密切相关^[9]。研究表明,在帕金森病合并轻度认知障碍的治疗中,中药具有多靶点、多途径、多层次的神

经保护作用,联合西药时不仅能显著提高临床疗效,还能减少后者使用剂量,减轻不良反应,延缓病情进展,改善患者预后^[10]。

中医并无“帕金森病合并轻度认知障碍”病名,但根据其症状表现可归于“颤病”“呆病”“善忘”等范畴,该病病位于脑窍,著于筋脉,属本虚标实之证,肾虚为本,痰瘀为标;脑为元神之府,为髓海,是精神活动的统帅,肾藏精生髓,肾精亏虚,脑髓不充,脑失所用,则神明呆滞,发为呆病^[11]。瘀是脏腑失调的产物,亦是致病因素,肾精亏虚,气虚气滞,无力推动血液运行,津液疏布失常,津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀互结,生风致颤。因此,根据肾虚血瘀型帕金森病合并轻度认知障碍的病因病机,给予补肾活血、化痰熄风之法可奏效。

五虎追风散源自《晋男史传恩家传方》,由蝉蜕、天南星、明天麻、全虫(带尾)、僵蚕(炒)5 味药材组成,而本研究在原方基础上加入大地棕根化裁而成加味方。方中蝉蜕祛外风、熄内风,具有解痉止颤的功效;天南星祛风解痉,是治疗经络风痰之要药;天麻、全蝎、僵蚕具有平熄内风、活血化痰的功效;大地棕根具有补肾益精、生髓充脑的功效,诸药合用,标本兼顾,共奏补肾活血、化痰熄风之功效。本研究显示,加味五虎追风散联合多巴丝肼能有效改善帕金森病患者的运动与非运动

症状,疗效稳定且持久。

本研究采用 UPDRS 对治疗前后两组患者的病情严重程度进行评价,发现联合用药能有效延缓帕金森病合并轻度认知障碍病程进展,防止患者日常生活活动能力与运动功能的减退;MoCA 是评价帕金森病合并轻度认知障碍患者认知功能损害的常用量表,对轻度认知障碍具有很高的敏感性。本研究发现,治疗后观察组 MoCA 评分较治疗前显著升高,而对照组则显著降低,表明联合用药不仅能阻止认知功能损害进展,还能有效改善患者认知功能;观察组患者生活质量明显改善,而对照组反而明显降低,其原因可能与联合用药可有效延缓帕金森病合并轻度认知障碍病情进展、改善患者认知功能、减少左旋多巴药物剂量有关。

近年来,采用多重频谱分析与非线性处理方法从脑电信号中提取出超慢涨落成分,可客观评价脑内神经递质的活动,而且既往研究中对脑内神经递质活动采用脑电超慢涨落分析仪进行评估^[12-13],也使无创性检测人类神经递质活动成为现实^[14]。DA/Ach 的动态平衡在帕金森病发生及病情进展中起着关键作用^[15],5-HT、DA 同属单胺类神经递质,主要来自中缝核 5-HT 能神经,其在纹状体中水平仅次于 DA,本研究通过对比 2 组治疗前后脑神经递质 S 谱值发现,观察组能有效增加帕金森病合并轻度认知障碍患者脑内 5-HT、DA 水平,表明联合用药可有效调节患者脑内多巴胺能与胆碱能神经功能平衡,从而有利于延缓帕金森病病程进展,改善预后。但加味五虎追风散联合多巴丝肼调节帕金森病合并轻度认知障碍患者脑神经递质的作用机制尚不明确,还有待进一步考察。

参考文献:

[1] Ferrazzoli D, Ortelli P, Zivi I, et al. Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(8): 828-835.

[2] Pietracupa S, Suppa A, Upadhyay N, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: gray and white matter abnormalities[J]. *J Neurol*, 2018, 265(1): 52-62.

[3] Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, et al. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6): 861-881.

[4] 叶青,张红智,蔡定芳,等.益智平颤方治疗帕金森病合并轻度认知障碍疗效观察[J].*上海中医药杂志*, 2016, 50(7): 47-49; 62.

[5] 李芳菲,冯涛.2013 年欧洲神经病学联盟帕金森病诊断

指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(11): 862-865.

[6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语(证候部分)[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 44.

[7] Goswami P, Joshi N, Singh S. Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's pathology[J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 43: 104-112.

[8] Dafsari H S, Silverdale M, Strack M, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 421-430.

[9] 王圣龙, 唐金荣. 帕金森病患者伴发认知障碍与非运动症状的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 17-20.

[10] 陆征宇, 陆玲丹, 朱冬雨, 等. 平颤益髓方治疗帕金森病髓海不足证合并轻度认知功能损伤的疗效研究[J]. 北京

中医药大学学报, 2017, 40(5): 436-441.

[11] 田盼盼, 赵 杨. 从肾论治帕金森病的研究思路及实践[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(17): 2073-2075.

[12] 钟 浩, 郑 龙, 马文涛. 创伤后应激障碍门诊患者脑内神经递质的活动情况[J]. 职业与健康, 2017, 33(6): 861-864.

[13] 李 春, 黄 波, 唐海宁, 等. 癫痫伴发焦虑抑郁患者脑神经递质活动的脑电超慢涨落图表现分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(3): 369-372.

[14] 张理义, 徐志熊. 脑电超慢涨落图技术在心理疾病中的应用[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(6): 569-570.

[15] Monti D A, Zabrecky G, Kremens D, et al. N-acetyl cysteine may support dopamine neurons in parkinson's disease: preliminary clinical and cell line data[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157602.

益气化瘤汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者的临床疗效

潘惠兰¹, 史 佳²
(1. 海南省中医院, 海南 海口 572000; 2. 海南省人民医院, 海南 海口 570311)

摘要: **目的** 探讨益气化瘤汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者的临床疗效。**方法** 108 例患者随机分为对照组 (50 例) 和观察组 (58 例), 对照组给予米非司酮, 观察组在对照组基础上加用益气化瘤汤, 疗程 3 个月经周期。检测临床疗效, 血清 Bcl-2、IGF-1、性激素 [促黄体生成素 (LH)、卵泡雌激素 (FSH)、雌二醇 (E₂)], 瘤体直径、体积, 不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组血清 Bcl-2、IGF-1、性激素降低 ($P<0.05$), 瘤体直径、体积缩小 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 益气化瘤汤联合米非司酮可有效降低子宫肌瘤患者血清 Bcl-2、IGF-1 表达, 促进瘤体缩小, 提高临床疗效, 安全性较高。

关键词: 益气化瘤汤; 米非司酮; 子宫肌瘤

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)05-1195-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.05.017

Clinical effects of Yiqi Hualiu Decoction combined with mifepristone on patients with hysteromyoma

PAN Hui-lan¹, SHI Jia²
(1. Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 572000, China; 2. Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the clinical effects of Yiqi Hualiu Decoction combined with mifepristone on patients with hysteromyoma. **METHODS** One hundred and eight patients were randomly assigned into control group (50 cases) for 3-menstrual cycle administration of mifepristone, and observation group (58 cases) for 3-menstrual