

女贞养阴颗粒对美多巴为主抗震颤麻痹 增效减毒作用的临床观察*

胡学军¹ 杨晓苏² 杨旭光¹ 周东阳¹ 谭光波¹ 伍大华¹ 阳立¹

摘要 目的:观察并评价女贞养阴颗粒对美多巴、安坦治疗震颤麻痹的增效与减毒作用。方法:采用随机双盲方法,对因服美多巴、安坦疗效衰减或出现明显毒副反应的震颤麻痹患者 30 例加服中药女贞养阴颗粒治疗,并与对照组(加服安慰剂)30 例作对比观察。结果:治疗组和对照组的总有效率分别为 86.7% 和 56.7%,证候总进步率分别为 90.0% 和 56.7%,减毒总有效率分别为 90.0% 和 43.3%,两组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。同时表明,女贞养阴颗粒对美多巴、安坦在消化系统、神经精神系统、心血管系统的不良反应有明显治疗作用。结论:初步认为女贞养阴颗粒对美多巴、安坦治疗震颤麻痹有明显的增效减毒作用。

关键词 女贞养阴颗粒 震颤麻痹 美多巴 增效减毒

Clinical Observation on the Efficacy Enhancing and Toxicity Attenuating Effect of Nuzhen Yangyin Granule to the Anti-Parkinsonism Therapy Mainly with Medopa HU Xue-jun, YANG Xiao-su, YANG Xu-guang, et al
Affiliated Hospital to Hunan Provincial Academy of TCM, Changsha (410006)

Objective: To observe and assess the efficacy enhancing and toxicity attenuating effect of Nuzhen Yangyin Granule (NYG) to the anti-parkinsonism (paralysis agitans) therapy with Medopa and Artane. **Methods:** Adopting the randomized double-blinded method, the effect of adding NYG to 30 patients with Parkinsonism in the treated group, who already received anti-Parkinsonism treatment but showing decreased response to Medopa and Artane and with obvious adverse reaction, was observed and controlled by 30 patients treated by adding placebo. **Results:** The total effective rate in the treated group and the control group was 86.7% and 56.7% respectively, the total syndrome improving rate was 90% and 56.7% respectively and the toxicity attenuating rate 90% and 43.3% respectively, comparison between the two groups showed significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). NYG also showed markedly effective in reducing the adverse reactions of Medopa and Artane on digestive, neuro-psychiatric and cardiovascular system. **Conclusion:** NYG has obvious efficacy enhancing and toxicity attenuating effects caused by the anti-Parkinsonism treatment with Medopa and Artane.

Key words Nuzhen Yangyin Granule, paralysis agitans, Medopa, efficacy enhancing and toxic attenuating effect

震颤麻痹(paralysis agitans)为神经系统常见难治性疾病之一,服用西药美多巴、安坦等虽然在控制症状方面有较好疗效,但久服疗效下降,且副反应多,患者难以坚持服药。为此,我们在多年的临床实践中研制出中药复方女贞养阴颗粒,于 2000 年 10 月—2002 年 8 月,对服美多巴、安坦疗效衰减或出现明显毒副反应的震颤麻痹患者加服中药女贞养阴颗粒治疗,观察并评价其对美多巴、安坦抗震颤麻痹治疗的增效与减毒

作用,现将结果报道如下。

临床资料

1 纳入病例 符合帕金森病及帕金森综合征的诊断标准及鉴别诊断标准^[1],并符合中医“阴虚风动、痰瘀阻络证”诊断标准^[2,3],经服用美多巴和安坦疗效衰减或出现明显毒副反应者。排除(1)年龄小于 50 岁或大于 80 岁者(2)不能按规定服药或不配合治疗者(3)近期已使用其他药物治疗该病者(4)合并其他疾病且病情不稳定,需要服用其它药物治疗者。

2 一般资料 病例来源于我院及湘雅医院门诊与病房,门诊病例严格控制可变因素,将符合纳入标准的病例按就诊顺序编号,再根据随机数字表法将病例

* 本研究为湖南省中医药管理局资助项目(No. 20328)

1. 湖南省中医药研究院附属医院(长沙 410006); 2. 中南大学湘雅医学院

通讯作者 胡学军, Tel: 0731-8904054, 13873100306; E-mail: hux-

按 1:1 分为两组(设定逢单数号为治疗组,双数号为对照组)。治疗组 30 例,男性 23 例,女性 7 例;年龄(68.8±7.1)岁,病程 4~8 年,平均(5.98±1.12)年;合并轻度动脉硬化 14 例,轻度痴呆 5 例;观察前已出现恶心纳呆 12 例,便秘 22 例,口干 25 例,烦躁 6 例,失眠 15 例,心悸 11 例,剂末现象 7 例,异动症 8 例,开关现象 7 例,精神障碍 3 例。对照组 30 例,男性 24 例,女性 6 例,年龄(64.9±6.8)岁,病程 3.5~8 年,平均(5.85±1.33)年;合并轻度动脉硬化 13 例,轻度痴呆 4 例;观察前已出现恶心纳呆 10 例,便秘 23 例,口干 23 例,烦躁 7 例,失眠 13 例,心悸 12 例,剂末现象 9 例,异动症 7 例,开关现象 8 例,精神障碍 3 例。两组资料比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 采用双盲方法,两组西药继续服用美多巴胶囊(或片剂)及安坦,原则上维持原有剂量与用法,病情需要或毒副反应严重难以坚持服药时可适当调整剂量。痴呆者(治疗组 5 例,对照组 4 例)加用脑复康或脑活素等。治疗组加用女贞养阴颗粒(女贞养阴颗粒 1 号,药物由女贞子、白芍、钩藤、川芎、厚朴、麦门冬、僵蚕、当归、天花粉、炒白术、姜半夏、生甘草等组成,制成 8g/包,每克含生药量 3.3g,由湖南省中医药研究院附属医院制剂室提供),每次 1 包,开水冲服,每日 3 次,疗程 2 个月。对照组加服女贞养阴颗粒 2 号(外形、包装、剂量与女贞养阴颗粒相同的淀粉安慰剂),用法、疗程同治疗组。

2 观测指标及方法

2.1 疾病疗效性指标 参考抗帕金森病药物的疗效评价标准^[4]中有关指标,观察该病的 10 大主症:双手动作减少、强直、姿式、行走时上肢摆动、步态、震颤、面容、坐起立运动、言语和自我照顾,每项症状分 4 级(即正常(0 分)、轻度不正常(1 分)、中度不正常(2 分)、重度不正常(3 分))。

2.2 证候观测指标 参照文献^[2],在上述 10 大主症基础上另加口干、头昏、腰膝酸软、五心烦热、大便秘结、恶心呕吐、失眠多梦等症状、体征,根据其轻度、中度、重度,分别记 1、2、3 分,正常记 0 分。对舌红或暗红,舌下络脉青紫,苔薄腻或黄白腻或少苔,脉细弦或沉细弦或弦细数者各记 1 分,无上述舌、脉者记 0 分。

2.3 减毒指标 对服用美多巴、安坦可能引起的口干、便秘、恶心、纳差、失眠、心悸、剂末现象、异动症、开关现象、精神障碍等可能出现的各种症状、体征

进行观察。因目前尚未见相关观测指标标准的报道,我们参照《中药新药临床研究指导原则》中有关的症状(或体征)评分办法,将毒副反应症状分无、轻度、中度、重度,分别计 0、1、2、3 分。

2.4 安全性指标 (1)一般体检项目 (2)各种可能出现的不良反应症状或体征 (3)血、尿、粪便常规化验 (4)肝、肾功能及心电图。以上(1)(2)随时记录 (3)(4)用药前后各记录 1 次。

3 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 *Ridit* 分析,计量资料采用 *t* 检验。

结 果

1 疗效标准

1.1 疾病疗效评价 符合抗帕金森病药物的疗效评价标准^[4],根据其 10 大主症积分减少的百分数(减分率)进行判断。显效:主症积分值减少 60% 以上;有效:主症积分值减少 31%~60%;无效:主症积分值减少 30% 以下(包括 30%)。

1.2 证候疗效评价 符合中医老年颤证诊断和疗效评定标准^[2],根据减分率的多少判断疗效:100% 为临床痊愈;50%~99% 为明显进步;20%~49% 为进步;1%~19% 为稍有进步;0 为无效。

1.3 减毒疗效评价 根据本病临床特点,结合上述病证疗效标准,拟定对两组减毒总疗效及出现毒副反应的症分系统进行比较。减分率(%)=(观察前毒副反应症状积分值-疗程结束时的毒副反应症状积分值)/观察前毒副反应症状积分值×100%;临床控制:减分率≥90%;显效:减分率为 50%~89%;有效:减分率为 20%~49%;无效:减分率≤19%。单个毒副反应症状的减毒疗效判断:观察前后减分为 3、2、1、0 分,分别判断为临床控制、显效、有效、无效;疗程结束时为 0 分者则均判断为临床控制。

1.4 安全性评价 根据患者服药后是否出现不良反应及程度,分为 4 级:I 级:安全;II 级:比较安全;III 级:有安全性问题;IV 级:安全性差。

2 两组患者疾病疗效 治疗组 30 例,显效 13 例(43.3%),有效 13 例(43.3%),无效 4 例(13.3%),总有效率 86.7%;对照组 30 例,显效 8 例(26.7%),有效 9 例(30.0%),无效 13 例(43.3%),总有效率 56.7%。治疗组疗效明显优于对照组(经 *Ridit* 分析, $U=2.11, P<0.05$)。

3 两组患者证候疗效 治疗组临床痊愈 0 例,明显进步 16 例(53.3%),进步 11 例(36.7%),稍有进步 1 例(3.3%),无效 2 例(6.7%),总进步(明显进

步 + 进步)率 90% ,对照组临床痊愈 0 例 ,明显进步 7 例(23.3%) ,进步 10 例(33.3%) ,稍有进步 3 例(10.0%) ,无效 10 例(33.3%) ,总进步率 56.7% 。治疗组证候疗效优于对照组($\chi^2 = 8.52, P < 0.01$)。

4 减毒疗效

4.1 两组患者减毒总疗效 治疗组临床控制 8 例(26.7%) ,显效 14 例(46.7%) ,有效 5 例(16.7%) ,无效 3 例(10.0%) ,控显率(临床控制 + 显效)73.3% ,总有效率 90.0% ;对照组临床控制 0 例 ,显效 4 例(13.3%) ,有效 9 例(30.0%) ,无效 17 例(56.7%) ,控显率 13.3% ,总有效率 43.3% 。治疗组减毒总疗效明显优于对照组(*Ridit* 分析, $U = 4.70, P < 0.01$)。

4.2 两组患者治疗前后毒副反应症状积分值比较 见表 1。治疗组治疗后毒副反应症状积分值较治疗前明显减少(用成组资料均数的 *t* 检验, $t = 7.22, P < 0.01$) ,而对照组治疗后毒副反应症状积分值较治疗前减少不明显(注:由于本组部分病例治疗后症状积分值较治疗前增加,故使其减分均数多于治疗前后积分值之差) ,差异无显著性($t = 1.59, P > 0.1$) ;两组减分均数比较其差异有显著性($t = 5.05, P < 0.01$) ,治疗组明显优于对照组。

表 1 两组患者治疗前后毒副反应症状积分值比较 (分 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前积分	治疗后积分	减分均数
治疗	30	12.50 ± 4.31	4.23 ± 4.44*	8.23 ± 4.44 [△]
对照	30	11.80 ± 4.46	9.97 ± 4.45	3.37 ± 2.58

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与对照组减分均数比较, $\Delta P < 0.01$

4.3 两组患者毒副反应症状疗效 将各毒副反应症状大致分属于各系统进行比较,即消化系统(便秘、恶心、纳呆) ,神经精神系统(失眠、剂末现象、异动症、开关现象、精神障碍) ,心血管系统(心悸) 。结果见表 2。女贞养阴颗粒对美多巴、安坦在消化系统、神经精神系统、心血管系统的不良反应均有明显的治疗作用,经统计学分析,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组各系统毒副反应症状疗效结果

组别	例数	临控 [△] 显效 有效 无效				总有效率 (%)	
		(例)					
治疗	消化系统	25	13	7	3	2	92.0**
	神经精神系统	19	5	5	6	3	84.2**
	心血管系统	11	4	2	2	3	72.7*
对照	消化系统	24	2	4	5	13	45.8
	神经精神系统	19	0	3	4	12	36.8
	心血管系统	12	0	2	2	8	33.3

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, [△] 为临床控制,下表同

4.4 两组患者各毒副反应症状的减毒疗效比较

见表 3。女贞养阴颗粒对美多巴、安坦抗震颤麻痹治疗中所产生的毒副反应症状有程度不等的疗效,其中对便秘、口干、失眠、剂末现象、恶心纳呆、烦躁、心悸、异动症有较好疗效,与对照组比较,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) ;而对开关现象和精神障碍虽有一定疗效,但与对照组比较,差异无显著性。

表 3 两组各毒副反应症状的减毒疗效情况

症状体征	治疗组(例)				对照组(例)				<i>Ridit</i> 分析 <i>U</i> 值	<i>P</i> 值
	临控	显效	有效	无效	临控	显效	有效	无效		
恶心纳呆	7	3	1	1	2	1	1	6	2.36	<0.05
便秘	13	5	4	0	4	3	2	14	3.85	<0.01
口干	12	7	4	2	4	4	2	13	3.18	<0.01
烦躁	2	2	1	1	0	1	1	5	2.08	<0.05
失眠	9	3	2	1	2	2	3	6	2.74	<0.01
心悸	4	2	2	3	0	2	2	8	2.14	<0.05
剂末现象	5	0	1	1	0	0	1	8	2.84	<0.01
异动症	5	0	2	1	0	0	3	4	2.39	<0.05
开关现象	3	0	2	2	1	0	2	5	1.37	>0.05
精神障碍	1	1	0	1	0	0	0	3	1.41	>0.1

5 安全性观察

5.1 不良反应 治疗组有 1 例在服药期间出现轻度腹泻,未经处理,3 天后症状自动消失,其他病例未发现有任何不良反应症状和体征。对照组原本无恶心纳呆、口干或烦躁、失眠的患者中,有 3 例出现了相关症状,但可以坚持服药。

5.2 安全性观察指标(治疗前后检测结果) 两组患者在其用药前后查血、尿、粪常规和转氨酶、肌酐、尿素氮、心电图均未见异常变化。根据安全性评价标准,本药符合 II 级标准,即比较安全。

讨 论

震颤麻痹属中医“颤证”、“振掉”、“肝风”、“颤震”等病证。左旋多巴及其复方制剂(如美多巴等)加用安坦仍是目前西医临床治疗该病最常用的药物,但长时间使用,疗效下降,且毒副反应多,难以坚持服药。而单用中药治疗,疗效尚不理想。临床用安坦和美多巴后,最常见的毒副反应症状为口干、便秘、恶心、纳呆、失眠、心悸、烦躁、精神障碍、剂末现象、异动症、开关现象等。结合患者舌、脉及整体情况分析,我们认为本病的病机关键是肝肾阴虚,痰瘀阻络。女贞养阴颗粒方中女贞子滋养肝肾,为方中主药;钩藤、白芍等熄风柔肝解痉,为臣药;川芎、僵蚕活血通络,当归养血,厚朴行气,花粉、麦冬清热解毒生津,炒白术、甘草、姜半夏健脾和胃,以绝痰源,均为方中佐使药。因左旋多巴类药物疗效下降及产生运动障碍、消化道不良反应的重要原因之一,是由于不规则的胃肠运动导致左旋多巴吸收不稳定,方中白术、姜半夏、厚朴、甘草等药合用,通过健脾和胃,调整胃肠功能,可能使小肠吸收美多巴等

西药增加且均匀,有助于稳定美多巴等在血浆中的有效浓度;生甘草、姜半夏、麦冬、天花粉等和胃养阴清热药有利于缓解美多巴、安坦引起的胃气不和、阴虚内热的症状。诸药合用,具滋阴熄风、活血化瘀、调养气血、解毒和胃之功,在治疗震颤麻痹的同时,可增加美多巴、安坦的疗效,减轻美多巴、安坦的毒副反应。

综上所述,女贞养阴颗粒对因使用临床标准治疗药物美多巴、安坦后疗效衰减或出现明显毒副反应的震颤麻痹患者,初步认为有明显治疗作用和减轻毒副反应作用,同时临床运用比较安全。本法可能成为目前中西医结合治疗震颤麻痹的有效方法之一,但需进

一步扩大验证。

参 考 文 献

- 1 贝政平. 3200 个内科疾病诊断标准. 北京:科学出版社, 1998:680—681.
- 2 中华全国中医学会老年医学会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准. 北京中医学院学报 1992;15(4):39—41.
- 3 湖南中医学院中医诊断研究所. 中医病证治法术语. 中医诊断学杂志 1997;3(3):135,160.
- 4 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则汇编. 抗帕金森氏病药物的疗效评价标准. 1997:57—58.

(收稿 2002-08-28 修回 2003-03-01)

中药抗痨 I 号辅助治疗颈淋巴结核 46 例

孙燕芝 邓永聪 张 瑛 顾美红

结 果

1990 年 1 月—2000 年 12 月,我们采用抗结核药物联合中药抗痨 I 号治疗颈淋巴结核 46 例,并与单纯采用抗结核药物治疗的 46 例作对照,现报道如下。

临床资料

1 纳入病例 92 例均为本院就诊的颈淋巴结核患者,其中经淋巴结活检病理确诊 38 例,伤口分泌物涂片或穿刺细胞学检查阳性 11 例,结核菌素试验强阳性、结核—脱氧核糖核酸(++)、结核抗体阳性 13 例,合并肺结核痰抗酸菌涂片阳性 22 例,痰结核菌培养阳性 8 例。排除其他颈淋巴结炎及其他肺部感染者。

2 一般资料 按抽签法将 92 例患者分为两组,治疗组 46 例,男 19 例,女 27 例;年龄 6 个月~76 岁,平均(35.5±8.2)岁;病程 3 个月~38 年,平均(15.7±3.6)个月;累积淋巴结数(3.8±1.6)个;淋巴结直径(4.5±1.4)cm;分型:结节型 28 例,脓肿型 6 例,破溃型 12 例;合并或累积其他部位结核 31 例。对照组 46 例,男 21 例,女 25 例;年龄 7 个月~72 岁,平均(32.8±7.6)岁;病程 5 个月~30 年,平均(13.4±4.5)个月;累积淋巴结数(3.4±1.8)个;淋巴结直径(3.9±0.7)cm;结节型 30 例,脓肿型 9 例,破溃型 7 例;合并或累积其他部位结核 28 例。两组资料比较差异无显著性,具有可比性。

3 治疗方法 两组患者均接受常规抗结核治疗,具体方案为 2HRZE/4-7HRE。治疗组在抗结核治疗的基础上加用抗痨 I 号(由全蝎 6 个、蛇蜕 1g 组成,为 1 剂,将药物研成粉,生药均购于药店)。具体方法:将抗痨 I 号粉剂 1 剂与 1 个鸡蛋搅匀后用芝麻油炒熟(勿用铁锅炒),每日清晨空腹服食 1 剂,7 天为 1 个疗程(疗程取决于淋巴结恢复正常的时间)。观察指标:淋巴结破溃愈合时间及 B 超观察淋巴结缩小的情况。统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析,率的比较采用卡方检验,均数的比较采用 *t* 检验。

1 疗效标准 治愈:肿大的淋巴结消失或缩小至 5mm 以下,溃疡愈合;显效:肿大的淋巴结消退 1/2 以上,溃疡面收敛愈合达 2/3 以上;无效:肿大的淋巴结消退不足 1/2,溃疡面愈合不足 2/3,恶化:肿大的淋巴结变大,溃疡面变大。

2 两组近期疗效 治疗组 46 例,治愈 35 例(76.0%),显效 11 例(24.0%),总有效率为 100%。对照组 43 例(在观察期间失访 3 例),治愈 9 例(20.9%),显效 3 例(7.0%),无效 28 例(65.1%),恶化 3 例(7.0%),总有效率为 27.9%。两组治愈率及总有效率比较差异均有显著性($P < 0.01$)。两组疗程:治疗组为(52±17)天,对照组为(270±35)天,两组疗程比较差异有显著性($P < 0.05$)。

3 两组远期疗效(随访时间为 2~8 年) 治疗组随访 38 例未发现复发病例,对照组随访 35 例,19 例在 1~6 年内复发。

4 不良反应 未发现治疗组用抗痨 I 号有任何不良反应,两组抗结核药物出现的肝损害及发热皮疹等不良反应经停药或调整方案后消失。

讨 论 近年来结核病在全球有复燃趋势,由于常规抗结核药物在治疗中难以达到有效的局部药物浓度,故肿大的淋巴结难以消退,病情迁延反复,不易根治,极易复发,且患者长期用药又存在获得性耐药等潜在的危险。外科治疗也存在瘢痕、复发等问题。我们在常规抗结核药物基础上加用抗痨 I 号治疗,取得比较好的近期及远期疗效,且疗效显著优于单用常规抗结核药的对照组。抗痨 I 号具有消炎止痛、杀菌散结、攻毒通络之功效,芝麻油消炎,与鸡蛋合用能起到化腐提毒,排脓杀虫,腐去肌生,收口而愈的效果。此外,由于本方法药食结合,口感较好,较易被患者接受,但需加工后食用,不易外出携带。结果显示本方法疗效确切,无任何不良反应发生,值得推广应用。

(收稿 2002-03-20 修回 2003-09-02)