

补肾活血颗粒辅助治疗对帕金森病患者脑内多巴胺神经递质及多巴胺转运蛋白的影响

李绍旦 杨明会 刘毅

摘要 目的 观察补肾活血颗粒辅助治疗对帕金森病患者脑内多巴胺(DA)神经递质及多巴胺转运蛋白(DAT)的影响。方法 94例帕金森病患者随机分成对照组和治疗组,每组47例,两组均以西药美多巴为基础治疗,对照组加服安慰剂,治疗组加用补肾活血颗粒,疗程均为3个月。治疗前后采用脑电超慢涨落图分析仪检测两组患者脑内DA的变化情况,采用正电子发射断层扫描技术及感兴趣区(region of interest, ROI)分析治疗组患者纹状体DAT的改变情况。结果 (1)两组治疗前DA检测值均低于正常值,差异均有统计学意义($P < 0.01$),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后DA值明显升高,与本组治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$);与正常值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组。(2)治疗后治疗组患者纹状体内DAT放射性浓聚较治疗前明显增加,ROI分析治疗前后纹状体/小脑总比值分别为(1.86±0.32)和(2.61±0.53),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 补肾活血颗粒能提高帕金森病患者脑内DA水平,增加纹状体DAT含量,从而起到有效治疗帕金森病的作用。

关键词 帕金森病;补肾活血;多巴胺;多巴胺转运蛋白

Effect of Bushen Huoxue Granule on Dopamine Neurotransmitter and Dopamine Transporter in the Brain of Patients with Parkinson's Disease Li Shao-dan, YANG Ming-hui, and LIU Yi *Institute of Traditional Chinese Medicine, the PLA General Hospital, Beijing (100853)*

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Bushen Huoxue Granule (BHG) on dopamine (DA) neurotransmitter and dopamine transporter (DAT) in the brain of patients with Parkinson's disease (PD) as an adjunctive therapy. **Methods** Ninety-four PD patients were randomly assigned to two groups, 47 in each group. Madopar was given to all as the basic treatment group. The placebo was given to those in the control group while BHG was given to those in the treatment. The therapeutic course for all was three months. Before and after treatment DA levels in the brain of patients were detected by encephalofluorograph (EFG) technique. Changes of DAT in the striatum of patients in the treatment group were detected by positron emission tomography (PET) and region of interest (ROI) analysis. **Results** (1) Before treatment the DA level was lower in the two groups than the normal value, showing significant difference ($P < 0.01$), but with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment the DA level obviously increased in the two groups, showing significant difference from that before treatment ($P < 0.01$). No significant difference existed in the DA level in the two groups when compared with the normal value ($P > 0.05$), but with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Better results were obtained in the treatment group than in the control group. (2) The DAT radioactive accumulation inside the striatum increased obviously in the treatment group after treatment. ROI analysis showed the total ratio of striatum/cerebellum before and after treatment was 1.86±0.32 and 2.61±0.53 respectively, showing statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** BHG could improve the DA level of PD patients, and increasing DAT contents in the striatum, thus playing a role in effectively treating PD.

KEYWORDS Parkinson's disease; reinforcing Shen and activating blood circulation; dopamine; dopamine transporter

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中老年

人常见的脑退行性疾病,以静止性震颤、肌强直、动作迟缓及姿势异常为主要临床特征,以黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性缺失、纹状体DA含量显著减少为主要病理特点,目前缺乏根治方法^[1]。现代医学临床上多采用左旋多巴及其复合制剂治疗,但久服

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划重大项目(No. 2006BA104A11);国家自然科学基金资助项目(No. 30672762)

作者单位:解放军总医院中医研究所(北京 100853)

通讯作者:杨明会, Tel:010-66939651, E-mail: yml9651@yahoo.com.cn

后会出现疗效减退、开关现象、剂末现象、异动症和精神症状等不良反应^[2]。中医药对 PD 治疗有一定优势,既往我们应用补肾活血颗粒治疗 PD,对缓解患者症状、减少西药用量、减轻西药副反应以及改善生活质量等方面确有明显效果^[3-5]。为进一步探讨补肾活血颗粒治疗 PD 的作用途径与环节,本研究采用脑电超慢涨落图(encephalofluctograph, EFG)分析技术、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)技术及感兴趣区(region of interest, ROI)分析来观察补肾活血颗粒对 PD 患者脑内 DA 神经递质及多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)的影响。

资料与方法

1 诊断标准 参照英国伦敦帕金森病协会制定的 PD 临床诊断标准^[6]。

2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)年龄 50~80 岁;(3)既往已确诊并接受西药治疗者;(4)自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)Hoehn & Yahr 量表分级 >4 级;(2)伴有重大疾病如严重肝、肾功能障碍,重症感染等;(3)过敏体质;(4)近 3 个月内参加其他临床试验;(5)美多巴用量 <375 mg/d 或 >750 mg/d。

3 剔除、脱落标准 剔除标准:(1)入组后纳入对象不符合而误纳入;(2)入组后未按本研究方案服药。脱落标准:(1)出现严重不良事件而不宜继续本研究方案;(2)发生某些突发性严重疾病或严重并发症等不宜继续本研究方案;(3)受试者依从性差,不能保证按本研究方案完成研究者。

4 一般资料 94 例 PD 患者来自 2008 年 10 月—2009 年 12 月解放军总医院神经内科和中医科 PD 专病门诊就诊者,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 47 例。其中治疗组男性 30 例,女性 17 例,年龄 50~78 岁,病程 1~21 年;对照组男性 27 例,女性 20 例,年龄 50~80 岁,病程 1~19 年。病情按 Hoehn & Yahr 量表分级判定^[7,8]。两组患者在性别、年龄、病程、病情等方面比较差异均无统计学意义(表 1,2)。

表 1 两组患者性别、年龄及病程比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
治疗	47	30	17	65.21 ± 7.84	5.61 ± 4.18
对照	47	27	20	65.27 ± 8.83	5.97 ± 4.24

表 2 两组患者 Hoehn & Yahr 量表分级比较

组别	例数	H-Y 量表积分 (分, $\bar{x} \pm s$)	H-Y 分级患者例数分布(例)				
			1.5 级	2 级	2.5 级	3 级	4 级
治疗	47	2.45 ± 0.61	4	16	14	10	3
对照	47	2.41 ± 0.55	6	16	15	8	2

5 药物 补肾活血颗粒(临床科研用药,已获得“中国人民解放军总医院伦理委员会”批准)由山茱萸 10 g 何首乌 15 g 当归 10 g 丹参 15 g 水蛭 6 g 等中药组成,由深圳三九制药厂统一制成中药配方颗粒,生产批号:0810171。安慰剂由淀粉、糊精和苦味剂等制成,其气味、口感与补肾活血颗粒相似,外观包装与补肾活血颗粒统一。

6 治疗方法 (1)基础西药治疗方案:美多巴(上海罗氏制药有限公司,卫药准字:H10930198,每片 0.25 g,含左旋多巴 200 mg 和苄丝肼 50 mg),每天 375~750 mg,口服,每天 3~4 次。所有患者入组前服用美多巴时间均在 6 个月以内。入组前治疗组患者口服美多巴用量为(490.06 ± 224.72) mg/d,对照组为(481.71 ± 263.04) mg/d,两组比较差异无统计学意义(P > 0.05)。(2)除基础西药治疗外,对照组加服安慰剂,治疗组加用补肾活血颗粒治疗,均每天 1 剂,分 2 次口服。治疗时间均为 3 个月。

7 观察指标及检测方法

7.1 DA 水平检测 参考文献[9]。两组患者于检测当日均停用所有用药,检测时间为上午 9:00~11:00,检查时患者为清醒、坐位、闭目、安静状态。记录电极按国际标准 16 导联统安置,双侧耳电极为参考电极。应用 SP 03 型 EFG 分析仪(北京舒普生工贸有限公司产品)记录 18 min 的脑电信号,经模数转换后电脑自动存储供 EFG 分析软件进行分析,正常参考值由仪器自动给出。治疗前后各检测 1 次。

7.2 DAT 的 PET 显像及 ROI 分析 参考文献[10]。治疗组选取 5 例患者在治疗前后进行基于 PET 技术的 DAT 显像及 ROI 分析。(1)DAT 的 PET 显像:PET 是以发射正电子的核素及其标记的化合物作为示踪剂,用符合探测方式采集并以断层图像显示的技术。患者在安静状态下,静脉注射 DAT 显像剂 148MBq¹¹C-β-CFT,安静休息 40 min 后使用 SIEMENS ECAT EXA CTHR + PET 仪进行图像采集。轴向视野的径长为 15.52 cm。扫描程序采用脑 3D 采集模式,发射扫描 5 min,透射扫描 5 min,用滤波反投影方法进行图像重

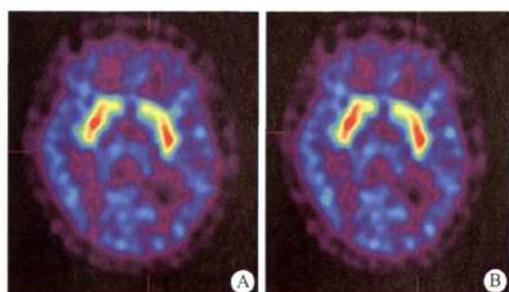
建,采用 Hann 滤波,截止频率 0.4,图像矩阵 128×128 , zoom = 3,层厚 0.25 cm。重建后得到脑横断面图像。(2) ROI 分析:用 Region Ratio 软件先进行归一化,然后用 ROI 工具分别勾画出患者相同层面的两侧纹状体 ROI 和小脑 ROI,测量 ROI 内的单位体积平均放射性计数,以 Bq/mL 为单位,每个解剖结构测量 3 次,取平均值计算纹状体/小脑比值。

8 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用一个重复测量资料的方差分析、配对资料的 t 检验等方法进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 DA 水平比较 EFG 分析仪脑内神经递质 DA 水平的正常值为 (6.12 ± 1.88) 。治疗前治疗组和对照组脑内多巴胺水平分别为 (3.71 ± 2.08) 和 (3.82 ± 2.04) ,与正常值比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),两组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后分别为 (7.60 ± 2.14) 和 (6.54 ± 2.27) ,与正常值比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),与本组治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),两组治疗后比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2 治疗组治疗前后 DAT 的 PET 显像及 ROI 分析 治疗组治疗前 DAT 显像剂 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ 在纹状体区的放射性浓聚呈红色,体积较小(图 1A);治疗后 DAT 放射性浓聚较治疗前有所升高,红色较前加深,体积较前扩大(图 1B)。ROI 分析,治疗前后纹状体/小脑总比值分别为 (1.86 ± 0.32) 与 (2.61 ± 0.53) ,两者比较差异有统计学意义 ($t = -2.709, P = 0.0267$)。



注:A 为治疗前;B 为治疗后

图 1 治疗组治疗前后 DAT 的 PET 显像

讨 论

现代研究表明,PD 的主要病理改变是黑质 DA 能神经元的变性、缺失及黑质—纹状体 DA 通路变性导致

纹状体 DA 含量显著下降,同时造成胆碱能神经元功能相对亢进,继而临床上出现静止性震颤、肌强直、动作迟缓及姿势异常等典型症状^[11]。黑质中 DA 能神经元发出上行纤维到达纹状体的尾核及壳核,其末梢与尾—核神经元形成突触,以 DA 为递质,对脊髓前角运动神经元起抑制作用,同时尾核中也有胆碱能神经元,与尾—壳核神经元所形成的突触以乙酰胆碱 (Ach) 为递质,对脊髓前角运动神经元起兴奋作用,正常时两种递质处于平衡状态共同调节运动机能。PD 因黑质病变、DA 合成减少,使纹状体内 DA 含量降低,造成黑质纹状体通路 DA 能神经功能减弱,而胆碱能神经功能相对占优势,故而产生 PD 的特征性症状^[12]。因此,提高 DA 的含量,增强 DA 能神经元的活性以达到 DA 能神经元和胆碱能神经元功能平衡是有效治疗 PD 的方向之一。

EFG 技术采用的是多重频谱分析与非线性处理方法,从脑电信号中提取的超慢涨落成分来反映脑内神经递质水平,因此通过无创性的 EFG 分析技术能反映出患者脑内神经递质 DA 水平的情况^[13]。本研究结果显示,治疗后两组患者脑内 DA 水平较治疗前均有明显升高,但治疗后治疗组脑内 DA 水平 (7.60 ± 2.14) 与对照组 (6.54 ± 2.27) 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明治疗组提高 DA 水平的效果强于对照组,提示补肾活血颗粒能显著增加脑内 DA 水平。

DAT 是一种糖蛋白分子,较集中分布在纹状体 DA 能神经末梢突触前膜,在 DA 能神经元之间的信息传递过程中起到了重要的作用,其主要生理功能是主动再摄取突触间隙的 DA,调控突触间隙 DA 水平,并维系突触前 DA 合成和储存,是控制脑内 DA 水平的关键因素,而通过 PET 技术显像能客观反映纹状体 DAT 的水平^[14]。本研究结果显示,治疗组患者治疗后的 DAT 放射性浓聚较治疗前增加,ROI 分析治疗前后纹状体/小脑比值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明治疗组 PD 患者治疗后纹状体内 DAT 的水平较治疗前明显增高,提示补肾活血颗粒能增加纹状体 DAT 的含量,提高 DA 能神经末梢突触间隙的 DA 利用率。

综合上述结果,我们在既往临床和基础研究中采用补肾活血颗粒治疗 PD 具有明显效果^[3-5,15-17],可能是通过增加脑内 DA 的含量、提高 DA 能神经元末梢的 DAT 水平促进 DA 再摄取进入突触前膜的作用,继而使黑质—纹状体 DA 能神经元功能恢复,从而达到有效治疗 PD 的目的。

参 考 文 献

- [1] 陈生弟, 乐卫东, 陈先文. 帕金森病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 59-73.
Chen SD, Le WD, Chen XW, editors. Parkinson's disease [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 59-73.
- [2] 杨明会, 李军艳, 刘毅. 系统论引领帕金森病治疗思路[J]. 医学与哲学, 2009, 30(2): 3-5.
Yang MH, Li JY, Liu Y. Therapeutic approach of Parkinson's disease guided by system theory[J]. Med Philos, 2009, 30(2): 3-5.
- [3] 杨明会, 窦永起, 刘毅, 等. 抑颤汤治疗帕金森病临床对照观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 256-257.
Yang MH, Dou YQ, Liu Y, et al. Contrast clinical observation on the treatment of Parkinson's disease with Yichan Decoction[J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med Intens Crit Care, 2002, 9(5): 256-257.
- [4] 窦永起, 杨明会, 刘毅, 等. 中西医结合治疗帕金森病疗效的对照观察[J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 6-8.
Dou YQ, Yang MH, Liu Y, et al. Curative effect of integrated traditional Chinese medicine and Western medicine for treatment of patients with Parkinson's disease: a control study[J]. Chin J Clin Rehabil, 2006, 10(19): 6-8.
- [5] 杨明会, 李敏, 窦永起, 等. 补肾活血颗粒对帕金森病患者运动功能的影响: 多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 31-37.
Yang MH, Li M, Dou YQ, et al. Effect of Bushen Huoxue Granule on motor function in patients with Parkinson's disease: a multicenter, randomized, double-blind and placebo-controlled trial[J]. J Chin Integr Med, 2010, 8(3): 31-37.
- [6] Gibb UR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(6): 745-752.
- [7] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. J Neurol, 1967, 17(6): 427.
- [8] Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonism[J]. J Neuropsychiatry, 1990, 3(1): 125.
- [9] 李绍旦, 杨明会, 王振福, 等. 亚健康失眠人群脑内神经递质水平分析[J]. 中国全科医学, 2008, 11(1A): 24-26.
Li SD, Yang MH, Wang ZF, et al. Analysis of the level of neurotransmitters of sub-healthy people with insomnia[J]. Chin Gener Pract, 2008, 11(1A): 24-26.
- [10] 何婷婷, 王瑞民, 陈英茂, 等. 多巴胺转运蛋白 PET 成像诊断帕金森病[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(2): 94-97.
He TT, Wang RM, Chen YM, et al. PET imaging of dopamine transporter (DAT) in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Chin J Med Imaging, 2008, 16(2): 94-97.
- [11] Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease[J]. Exp Neurol, 2003, 184(S): 68-79.
- [12] 杨虹, 张莉萍, 魏桂荣. DA/Ach 动态平衡在帕金森病发病中研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(13): 1708-1710.
Yang H, Zhang LP, Wei GR. Research progress on dynamic equilibrium of DA/Ach in incidence of Parkinson's disease[J]. Chin J Gerontol, 2009, 29(13): 1708-1710.
- [13] 梅磊. ET-脑功能检测新技术[M]. 北京: 国防工业出版社, 1995: 1-98.
Mei L. ET - a new detecting technology of cerebral function [M]. Beijing: National Defense Industry Press, 1995: 1-98.
- [14] 杨明会, 王海明, 刘毅. 补肾活血饮对 PD 大鼠脑 DAT 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4): 677-678.
Yang MH, Wang HM, Liu Y. Effect of Bushen Huoxue Yin on DAT in brain of PD rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2009, 27(4): 677-678.
- [15] 杨明会, 王海明, 刘毅. 抑颤汤对帕金森病大鼠脑内多巴胺受体和神经降压素含量的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2): 71-73.
Yang MH, Wang HM, Liu Y. Effect of Yichan Decoction on dopamine receptors and neurotensin in cerebral tissue of rats with Parkinson's disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med Intens Crit Care, 2008, 15(2): 71-73.
- [16] 杨明会, 王海明, 刘毅. 补肾活血饮对帕金森病大鼠的旋转行为及脑内 M5 受体 mRNA 表达的影响[J]. 疑难病杂志, 2008, 7(10): 577-579.
Yang MH, Wang HM, Liu Y. Effect of Bushen Huoxue Yin on improving the rotational behavior and M5 receptor mRNA expression in PD rats[J]. Chin J Diffic Complic Cases, 2008, 7(10): 577-579.
- [17] 杨明会, 王海明, 刘毅. 补肾活血饮对帕金森病大鼠酪氨酸羟化酶 (TH) 及孤儿核受体 (Nurr1) mRNA 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(2): 72-74.
Yang MH, Wang HM, Liu Y. Effect of Bushen Huoxue Yin on TH and Nurr1 mRNA of rats with Parkinson's disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med Intens Crit Care, 2009, 16(2): 72-74.

(收稿: 2010-04-07 修回: 2010-11-15)