

· 临床论著 ·

益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病 随机对照研究

杨 宁^{1,2} 宁厚旭² 过伟峰¹ 刘卫国² 乔 飞²

摘要 目的 观察益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效。**方法** 将 86 例帕金森病患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 43 例,治疗组予多巴丝肼片加益肾除颤汤口服治疗,对照组予多巴丝肼片加安慰剂口服治疗,连续治疗 2 个月。观察患者治疗前及治疗 1、2 个月帕金森病运动功能评定量表评分(MDRSPD)、统一帕金森病评定量表第三部分(UPDRS III)评分、计时运动试验次数、非运动症状评价量表(NMSS)评分、帕金森病非运动症状问卷(NMSQuest)评分,观察两组患者服药后的安全性指标。**结果** 与本组治疗前比较,两组患者治疗 2 个月后 MDRSPD、UPDRS III 评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),左、右手计时运动试验次数均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组治疗 1、2 个月 NMSS 和 NMSQuest 评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组治疗 2 个月 UPDRS III 评分降低($P < 0.05$),左、右手计时运动试验次数升高($P < 0.05$),治疗 1、2 个月 NMSS 和 NMSQuest 评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 益肾除颤汤联合多巴丝肼片可改善帕金森病症状。

关键词 帕金森病;益肾除颤汤;多巴丝肼片;帕金森病运动功能评定量表;非运动症状评价量表

Effect of Yishen Chuchan Decoction Combined with Madopar on Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial YANG Ning^{1,2}, NING Hou-xu², GUO Wei-feng¹, LIU Wei-guo², and QIAO Fei²
1 First Clinical Medical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210046);
2 The Traditional Chinese Medicine Department, Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing (210029)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of Yishen Chuchan Decoction combined with Madopar on Parkinson's disease. **Methods** Totally 86 patients with Parkinson's Disease (PD) were randomized into two groups: the treatment group (43 cases) and the control group (43 cases). During two consecutive months, patients in the treatment group received Madopar and Yishen Chuchan Decoction while patients in the control group were given Madopar and placebo orally. The motor dysfunction rating scale for Parkinson's disease (MDRSPD), unified Parkinson's disease rating scale III (UPDRS III), non-motor symptom scale (NMSS), performance in chronograph movement (times of left and right hand movement in one minute) and non-motor symptom questionnaire (NMSQuest) were reviewed at three time points: before treatment, treatment for 1 month and treatment for 2 months. The safety parameters of the two groups were also observed after treatment. **Results** MDRSPD scores and UPDRS scores of both groups decreased after 2 months treatment compared with those before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Meanwhile, the frequency of chronograph movement of left or right hand increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In treatment group, NMSS scores and NMSQuest scores decreased after 1 and 2 months compared with those before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with control group, the UPDRS scores decreased and the frequency of chronograph movement increased in treatment group after 2 months ($P < 0.05$). The NMSS scores and NMSQuest scores decreased after 1 and 2 months in treatment group

基金项目:江苏省中医药局科技项目(No. LB09088)

作者单位:1.南京中医药大学第一临床医学院(南京 210046);2.南京医科大学附属脑科医院中医科(南京 210029)

通讯作者:过伟峰, Tel: 13776698638, E-mail: yangningtaozi@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170523.157

compared with control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion Yishen Chuchan Decoction combined with Madopar could improve the symptoms of Parkinson's disease.

KEYWORDS Parkinson's disease; Yingshen Chuchan Decoction; Madopar; motor dysfunction rating scale for Parkinson's disease; Non-motor symptom scale

帕金森病(Parkinson's disease, PD)属中医学“颤证”范畴。以往的研究多侧重于运动症状的治疗,而非运动症状如自主神经障碍、睡眠障碍等常贯穿疾病始终,甚至早于运动症状的出现。西药对于运动症状的控制效果目前仍是不可替代的,但对于某些非运动症状的治疗难以收到满意疗效。中医目前在该病的证型诊断上仍未有统一标准,这也间接影响了治疗效果,导师过伟峰教授根据国家名老中医周仲瑛教授“审证求机”^[1]的临证思路,开创性地以“病机证素”理论为指导,对帕金森病的病机证素进行概括,由 300 例帕金森病的病机证素总结出肝肾不足、风痰瘀阻型为该病的主要证型^[2],由此拟定了益肾除颤汤结合多巴丝肼片治疗 40 例帕金森病,采用随机双盲对照方法观察其疗效如下。

资料与方法

1 诊断标准 PD 诊断标准参照国际运动障碍疾病协会帕金森病临床诊断新标准^[3],中医诊断参考《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》^[4],肝肾不足、风痰瘀阻证辨证标准参照参考文献^[2]。

2 纳入、排除、剔除及脱落标准 纳入标准:符合西医 PD 诊断标准;符合中医颤证标准;辨证属于肝肾不足、风痰瘀阻型者;年龄 40 ~ 80 岁;病程 1 年以上者;Hoehn-Yahr (H-Y) 分级在 4 期以内者;签署知情同意书。排除标准:脑血管疾病、脑炎、中毒、外伤等所致的帕金森综合征及帕金森叠加综合征;有严重的心、肝、肾、内分泌和代谢障碍疾患、造血系统疾患、恶性肿瘤或癫痫、失明、失语、聋哑者;精神病患者;有药物滥用史或酗酒史者;同时参与其他药物临床试验者。剔除标准:入组后发现误诊;治疗中发现符合排除标准者。脱落标准:患者依从性差,不能坚持治疗;试验中发生过敏反应或严重不良反应;试验中发生病情变化,必须采取紧急措施。

3 样本量估算 参考《临床试验样本量含量的计

算》^[5]进行估算,确定 $\beta = 0.1$, 检验效能 power 为 $1 - \beta = 0.9$, 检验水准为 0.05。 $\alpha = 0.05$, $U_{\alpha}(0.05) = 1.65$; $\beta = 0.1$, $U_{\beta}(0.1) = 1.28$ 。课题组通过查阅文献并结合预实验结果,确定 $P_0 = 15\%$ 代表对照组预期综合疗效改善率, $P_1 = 45\%$ 代表治疗组预期综合疗效改善率, $n = (U_{\alpha} + U_{\beta})^2 \times 2 P(1 - P) / (P_1 - P_0)^2$, $P = (P_1 + P_0) / 2 \times 100\%$, 计算出 $n \approx 39$, 两组共需 78 例,以 10% 脱落率计算,确定样本量为 86 例。

4 一般资料 本研究经南京脑科医院伦理委员会批准,批件号:2015 - KY030。选择 2014 年 3 月—2016 年 3 月就诊于南京脑科医院帕金森病诊疗中心 86 例 PD 患者以随机数字表法按照 1:1 比例分为治疗组和对照组,每组各 43 例,从随机数字表中任意一个数字开始,沿同一方向顺序获得 86 个随机数字,每个随机数除以 2 (组数) 求余数,按余数分组,余数为 1 即为 1 组 (治疗组),余数为 0,即为 2 组 (对照组)。随机化方案由本院中药房根据临床试验方案制订和保存。本次临床试验采用双盲法,制备相应的中药及安慰剂,试验与对照所用中药均采用统一包装。药房根据随机分配序列对药物进行编号,标注姓名发放给患者。病情评估医师在治疗及随访结束后获知分配方法。两组性别、年龄、病程、教育年限及 H-Y 分期比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5 治疗方法 两组均口服多巴丝肼片 (美多巴 0.25 g, 每片含 L-poda 200 mg、盐酸苄丝肼 50 mg, 上海罗氏制药有限公司,批号:SH2070) 0.125 g/次, 3 次/天。治疗组加益肾除颤汤 [由制首乌 30 g 生地 20 g 天麻 20 g 白芍 20 g 生牡蛎 30 g (先煎) 僵蚕 10 g 制大黄 6 g 乌药 20 g 山药 20 g 益智仁 20 g 组成], 每剂用全自动煎药仪煎煮并浓缩成 200 mL, 分两袋真空包装,每日上、下午各口服 1 袋。对照组加安慰剂 (成分为淀粉、糊精等,外观、味道、口感和益肾除颤汤相似)。服用方法同益肾除颤汤。安慰

表 1 两组患者一般资料

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	教育年限 [年, M (范围)]	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	Hoehn-Yahr 分期 (例)					
						1 期	1.5 期	2 期	2.5 期	3 期	4 期
对照	43	24/19	58 \pm 6	9 (0 - 16)	6.2 \pm 2.2	1	7	10	11	8	6
治疗	43	22/21	57 \pm 5	9 (0 - 16)	7.0 \pm 3.6	2	6	11	13	7	4

剂及益肾除颤汤均由南京脑科医院中药房制备及发放,1 个疗程 30 天,共 2 个疗程。治疗期间停用一切其他相关治疗。

6 观察指标 分别在治疗前及治疗 1、2 个月评估两组患者病情。主要观察指标为非运动症状评价量表(NMSS)^[6],次要观察指标为帕金森病运动功能评定量表(MDRSPD)^[7]、统一帕金森病评定量表的第三部分(UPDRS III)^[8]、计时运动试验次数(即双手 1 min 完成动作的频数)^[9]、帕金森病非运动症状问卷(NMSQuest)^[10]。

7 安全性观察 分别在治疗前后观察患者生命体征、实验室指标并详细记录不良事件,以客观评价其安全性。生命体征观察呼吸、血压、心率;实验室指标观察血常规、肝功能、肾功能、尿常规及心电图。不良事件主要记录在用药后出现的任何不良反应,并记录是否停药,是否采取处理措施等。

8 统计学方法 利用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析对不同时间点两组资料进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程图(图 1) 对照组 1 例因严重恶心呕吐退出试验。

2 两组患者治疗前后 MDRSPD、UPDRS III 及计时运动试验次数评分比较(表 2) 两组患者治疗 2 个月后 MDRSPD、UPDRS III 评分较治疗前均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),左、右手计时运动试验次数均增高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组治疗 2 个月 UPDRS III 评分降低($P < 0.05$),左、右手计时运动试验次数升高($P < 0.05$)。

3 两组治疗前后 NMSS 及 NMSQuest 评分比较(表 3) 与本组治疗前比较,治疗组治疗 1、2 个月

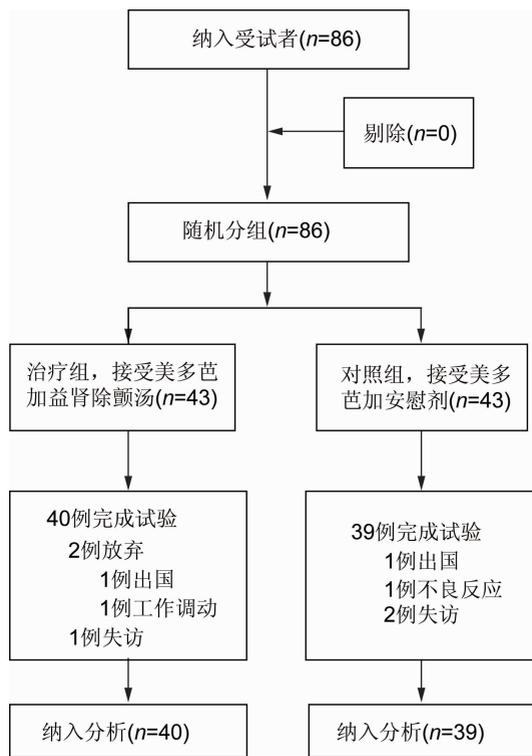


图 1 受试者流程

NMSS 和 NMSQuest 评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且低于对照组同期($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 3 两组治疗前后 NMSS 及 NMSQuest 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NMSS	NMSQuest
对照	39	治疗前	37 ± 11	15.1 ± 4.2
		1 个月	36 ± 10	14.5 ± 3.7
		2 个月	38 ± 13	15.2 ± 4.2
治疗	40	治疗前	36 ± 10	15.3 ± 4.4
		1 个月	32 ± 9* Δ	13.1 ± 3.2* Δ
		2 个月	27 ± 7** $\Delta\Delta$	11.0 ± 2.8** $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 MDRSPD、UPDRS III 及计时运动试验次数评分变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MDRSPD (分)	UPDRS III (分)	左手计时运动试验(次)	右手计时运动试验(次)
对照	39	治疗前	20 ± 6	43 ± 10	83 ± 6	91 ± 5
		1 个月	19 ± 4	39 ± 9	86 ± 4	96 ± 6
		2 个月	16 ± 3*	35 ± 5**	91 ± 5*	98 ± 7*
治疗	40	治疗前	22 ± 6	44 ± 9	84 ± 4	89 ± 6
		1 个月	18 ± 3	38 ± 8	87 ± 5	98 ± 8
		2 个月	16 ± 3*	31 ± 4** Δ	96 ± 6** $\Delta\Delta$	104 ± 9** Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 安全性评价 两组患者治疗前后其生命体征及血常规、尿常规、心电图、肝肾功能差异均无统计学意义。完成疗程的患者共出现 5 例不良事件,其中治疗组 3 例,对照组 2 例。治疗组有 2 例患者出现轻微恶心、偶有呕吐,1 例患者有腹泻;对照组有 1 例患者出现轻微头昏头晕,1 例恶心呕吐,所有不良事件患者未采取干预措施,亦未停药,均顺利完成试验。

讨 论

益肾除颤汤方中首乌可补肝肾,改善认知,强壮筋骨,润肠通便,是为君药;天麻可熄风止颤,僵蚕可化痰,又可熄风止颤,制大黄既可活血,又可通便,三药合

用为臣,共奏熄风化痰通络之功;生牡蛎既可助天麻熄风又可助僵蚕化痰;生地可助首乌补肝肾;白芍既可佐首乌、生地补肝肾,又可柔肝缓解拘急,为缓解肌张力高之良药;同时佐以缩泉丸组方中药(乌药、山药、益智仁),乌药可温肾行气止痛,可有效缓解帕金森疼痛,山药可补肺脾肾之精,二药合用可增强首乌之功,益智仁可暖脾肾,又可缩尿摄唾,对于小便失禁、流涎可收良效。综观全方,补益肝肾,熄风化痰通络,标本兼顾,图缓而治。

MDRSPD 能反应患者运动功能障碍情况,信度和敏感性较高^[7]。UPDRS III 主要评价患者运动功能,但因调查者理解不同,导致一致性有一定欠缺^[11],而计时运动试验次数主要反应患者双上肢完成动作的灵活性,要求手眼协调性较高^[12],所以课题组以 3 个量表互为补充,以更全面而客观的评价 PD 患者的运动症状疗效。

NMSS 为公认的帕金森病非运动症状观察量表,但调查人员有时缺乏一致性,且难以全面反映患者主观感受^[13]。NMSQuest 评分由患者自行评分,可操作性更强,且能反映患者主观感受^[14]。课题组选两量表结合能从主观和客观、调查人员和患者双面反映患者非运动症状的变化。

以往对于中西医结合诊治该病的研究多只侧重于运动或非运动症状单方面,这可能与缺乏公认的中医辨证诊断标准有关,本课题通过前期大样本的“病机证素”的研究抓住本病病机本质,兼顾运动和非运动症状。在该项研究中发现,治疗组在改善患者 UPDRS III 及计时运动试验次数评分方面疗效优于对照组($P < 0.05$),两组患者治疗后 MDRSPD 评分比较差异无统计学意义,但治疗组改善程度较对照组大,若延长观察时间或许可以得到阳性结果。治疗组在改善患者 NMSS 评分及 NMSQuest 问卷评分方面均明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗前后患者安全性指标无明显变化,6 例药物不良事件中有 1 例较严重的恶心呕吐未完成试验,其余 5 例症状较轻,考虑与服用多巴丝肼片有关,因此服用益肾除颤汤具有较高安全性。

综上,多巴丝肼片联合益肾除颤汤能有效改善 PD 患者运动症状,同时能显著改善非运动症状。其机制可能与益肾除颤汤提高脑内多巴胺神经递质浓度,维持多巴胺系统和乙酰胆碱系统平衡有关。后期将增加样本量,重点研究该汤药对认知、流涎、汗出等方面的疗效,并通过动物实验分析其作用机制。

参 考 文 献

[1] 过伟峰. 审证求机,知常达变——周仲瑛教授谈中医临

床辨证的思路与方法[J]. 南京中医药大学学报, 2000, 16 (3): 133 - 136.

- [2] 杨宁, 过伟峰, 刘卫国, 等. 300 例帕金森患者病机证素分布规律探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32 (6): 540 - 542.
- [3] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (12): 1591 - 1601.
- [4] 中华全国中医学会老年脑病学术研讨会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医学院学报, 1992, 15 (4): 39 - 40.
- [5] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23 (7): 536 - 538.
- [6] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study [J]. *Mov Disord*, 2007, 22 (13): 1901 - 1911.
- [7] 陈海波, 曾湘豫, 张文记, 等. 帕金森病运动功能评分量表及一致性和敏感性检验[J]. 卒中与神经疾病, 2001, 8 (1): 1 - 4.
- [8] 陈海波, 王新德译. 统一帕金森病评定量表(3.0 版, 1987)[J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1): 61 - 62.
- [9] Macleod AD, Counsell CE. Timed tests of motor function in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16 (7): 442 - 446.
- [10] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, 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 - 923.
- [11] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [J]. *J Neurol*, 2013, 260 (1): 228 - 236.
- [12] 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): 231 - 237.
- [13] Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22 (1): 37 - 43.
- [14] Romenets SR, Wolfson C, Galatas C, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest) [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (1): 54 - 58.

(收稿: 2016 - 12 - 16 修回: 2017 - 05 - 16)

责任编辑: 赵芳芳