

· 临床论著 ·

苳蓉舒痉颗粒对帕金森病患者黑质代谢物影响 随机对照研究

陈诗雅¹ 李茜羽¹ 张楚天² 陈文洁³ 陈茜⁴ 尹鹭峰⁴ 孙林娟³ 蔡晶¹

摘要 目的 评估苳蓉舒痉颗粒对帕金森病 (PD) 患者黑质代谢物影响的临床疗效及安全性。

方法 采用双中心分层随机化的方法, 两中心分别将符合入组标准的 PD 患者 30 例, 随机分 2 组, 观察组 15 例予苳蓉舒痉颗粒加基础西药治疗, 对照组 15 例予中药安慰剂加基础西药治疗, 疗程 12 周。治疗前后进行国际运动障碍学会帕金森病综合评定量表 (MDS-UPDRS) 评分、磁共振波谱检测、肌电图检查、39 项帕金森病生活质量问卷 (PDQ-39)、非运动症状评定量表 (NMSS) 评分, 并检测血尿常规、肝肾功能、心电图, 记录不良反应事件。**结果** 两中心意向性分析人群 60 例, 安全性分析人群 60 例, 磁共振波谱符合方案人群 53 例, 肌电图符合方案人群 45 例。与本组治疗前比较, 对照组治疗后 MDS-UPDRS I、PDQ-39 及 NMSS 评分均降低 ($P<0.05$); 观察组治疗后 MDS-UPDRS 量表各部分评分及总分、PDQ-39 与 NMSS 评分均降低, 病侧黑质 N-乙酰天冬氨酸/肌酸 (NAA/Cr) 值升高 ($P<0.05$)。与对照组同期比较, 观察组治疗后 MDS-UPDRS I、MDS-UPDRS III、PDQ-39 及 NMSS 评分均降低, 病侧黑质 NAA/Cr 值升高 ($P<0.05$)。治疗期间, 对照组出现不良反应 1 例, 观察后症状减轻至消失。与治疗前比较, 所有患者的安全性指标无显著改变 ($P>0.05$)。**结论** 苳蓉舒痉颗粒可改善 PD 患者的运动症状及非运动症状, 提高生活质量, 提高黑质神经元活性, 其治疗 PD 具有较好的安全性。(中国临床试验注册中心 No.ChiCTR2000034107)

关键词 帕金森病; 补肾益髓; 苳蓉舒痉颗粒; 随机对照试验; 黑质; 中药复方; 中西医结合

Effectiveness of Congrong Shujing Granules on Expression of Substantia Nigra Metabolites in Parkinson's Disease Patients: A Randomized Controlled Trial

CHEN Shi-ya¹, LI Xi-yu¹, ZHANG Chu-tian², CHEN Wen-jie³, CHEN Xi⁴, YIN Lu-feng⁴, SUN Lin-juan³, and CAI Jing¹ 1 Geriatrics Department, The Third Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350122); 2 College of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350122); 3 Department of Encephalopathy, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 4 Department of Encephalopathy, The Third Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350122)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Congrong Shujing Granules on substantia nigra metabolites in the treatment of Parkinson's disease (PD). **Methods** According to the double-center stratified randomization, 30 PD patients meeting the enrollment criteria were randomly divided into 2 groups, 15 patients in the observation group were treated with Congrong Shujing Granules plus basic Western medicine, and 15 patients in the control group were treated with placebo plus basic Western medicine. The course of treatment lasted for 12 weeks. The scores of Movement Disorder Society- Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), magnetic resonance spectroscopy (MRS), electromyography (EMG), 39-item Parkinson's Disease Quality of

基金项目: 2023 年中医医院老年病科建设项目 (No. 闽卫中医函〔2023〕810 号-7); 福建省 2022 年省级临床重点专科建设项目 (No. 闽卫医政函〔2022〕884 号); 重大新药创制科技重大专项 (No.2019ZX09301154)

作者单位: 1. 福建中医药大学附属第三人民医院老年病科 (福州 350122); 2. 福建中医药大学中西医结合研究院 (福州 350122); 3. 中国中医科学院西苑医院脑病科 (北京 100091); 4. 福建中医药大学附属第三人民医院脑病科 (福州 350122)

通讯作者: 蔡晶, Tel: 0591-62098926, E-mail: caij1@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20240131.010

Life Questionnaire (PDQ-39) and non-Motor Symptom Rating Scale (NMSS) were determined before and after treatment. Blood and urine routine, liver and kidney function, electrocardiogram were detected, and adverse events were recorded. **Results** There were 60 cases in ITT group, 60 cases in safety group, 53 cases of MRS Per-Protocol (PP) and 45 cases of EMG PP in the two centers. Compared with the same group before treatment, the MDS-UPDRS I, PDQ-39 and NMSS scores were all reduced in the control group ($P < 0.05$). And in the observation group, the scores of each domain and total score of MDS-UPDRS scale, PDQ-39 and NMSS scores were all reduced, and the N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr) value in substantia nigra of mild side was increased ($P < 0.05$). Compared with the control group at the same time, MDS-UPDRS I, MDS-UPDRS III, PDQ-39 and NMSS scores were decreased, and the NAA/Cr value in substantia nigra of mild side was increased in the observation group ($P < 0.05$). During the treatment period, there was 1 case of adverse reaction in the control group, and the symptoms were reduced to disappear after observation. Compared with baseline, there was no significant change in the safety index of all patients ($P > 0.05$). **Conclusions** Congrong Shujing Granules can improve the motor symptoms and non-motor symptoms of PD patients, improve the quality of life, promote the proliferation of glial cells. It has good safety in the treatment of PD. (Chinese Clinical Trial Registry, No.ChiCTR2000034107)

KEYWORDS Parkinson's disease; Bushen Yisui Formula; Congrong Shujing Granules; randomized controlled trial; Substantia Nigra; Chinese herbal compound; Integrative medicine

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 其临床症状包括震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和乏力、便秘、抑郁等非运动症状。随着疾病的进展, PD 的症状会逐渐加重, 甚则致残, 既影响了患者的日常活动, 也带来了巨大的社会和医疗负担。然而本病尚无法治愈, 目前应用的治疗手段, 只能改善症状、延缓疾病进展, 药物治疗是 PD 首选且主要治疗手段^[1]。西药在治疗后期的不良反应如“剂末”现象、“开-关”现象和“冻结”步态等, 严重影响了患者的生活质量^[2]。中药辅助西药治疗不仅能进一步改善临床症状, 还能减少西药用量, 减轻西药上述不良反应。中西医结合的“增效减毒”作用在治疗 PD 中具有重要意义^[3]。

近现代以来, 中医学对 PD 的认识更加深入, 陈可冀院士、王永炎院士、杜建教授等专家提出了 PD 病因病机及具体治法。PD 属中医学“颤证”, 虽病位在脑, 但病机实为“肾精亏损, 脑髓不足”。故治疗可“补肾填精, 益髓养脑”^[4, 5]。临床常以地黄饮子、六味地黄丸、还少丹等“补肾”经典方为底方进行加减化裁^[6, 7]。本课题组通过前期文献挖掘及临证经验总结, 分析 PD 中医证型分布和用药规律, 发现补肾益髓法的中药复方 (苁蓉舒痉颗粒, 曾用名苁蓉精) 可改善 PD 患者的临床症状, 提高生活质量, 减少西药用量^[8-12]。为进一步研究补肾益髓法的治疗特点与优势, 为中医药治疗 PD 提供依据, 遂进行临床前小样本随机对照试验, 观察其临床疗效及安全性。

资料与方法

1 诊断标准 依据国际运动障碍疾病协会 2015 年发布的 PD 临床诊断标准^[13]。

2 纳入、排除、脱落及剔除标准

2.1 纳入标准 (1) 符合 PD 的诊断标准及 Hoehn-Yahr 分级 1-3 级标准^[13]; (2) 年龄 45~80 岁; (3) 如接受抗 PD 药物治疗, 剂量稳定时间至少 30 天; (4) 患者能配合研究所需全部检查、检验、问卷等; (5) 自愿参加本研究并签署知情同意书。

2.2 排除标准 (1) 行 MRI 检查颅内有机质性病变者; (2) 有四肢外伤史、神经-肌肉接头及肌肉疾病、糖尿病周围神经病变、风湿免疫等可以导致周围神经病变的系统性疾病; (3) 伴有重大疾病如严重心肝肾功能障碍、精神及神经疾病、重症感染、肿瘤等; (4) 过敏体质者, 对已知相关中药成分过敏者; (5) 曾经有过针对 PD 症状的中药或中成药治疗, 且最后一次服药时间距离本次就诊间隔 < 7 天; (6) 已行脑深部电刺激术后患者; (7) 其他原因疾病导致不能完成检查者; (8) 近 3 个月内参加其他临床试验的患者。

2.3 脱落标准 (1) 受试者自动退出试验; (2) 受试者失访; (3) 发生某些突发性严重疾病、严重并发症等不宜继续本研究方案者; (4) 受试者依从性差, 接受治疗措施 < 80% 或 > 120% 规定量者; (5) 泄盲或紧急揭盲者; (6) 出现严重不良事件而不宜继续本研究方案者。

2.4 剔除标准 (1) 误诊; (2) 符合排除标准;

(3) 未曾用药者; (4) 无任何检测记录者; (5) 使用其他中药或中成药制剂, 以致无法评价药效。

3 随机、分配隐藏和盲法 本试验采用分层随机化的分组方法。按 Hoehn-Yahr 量表, 受试者分为 1 级、1.5 级、2 级、2.5 级、3 级 5 层, 每层各 12 例患者, 按分层随机法以 1:1 随机分为观察组、对照组, 并按 1:1 随机分为福州分中心、北京分中心。随机号码由统计员使用 SPSS 软件产生, 每个随机号码都对应相应序号、H-Y 分级、分组, 制作随机编码表, 并将随机号码装入密封不透光的信封。研究者按受试者入组先后顺序依次拆开信封给予对应随机号码。药剂师根据随机号码分发对应药物。患者、主治医师与评分统计者均不知晓分组情况与药方分配情况。

4 一般资料 福州分中心选择于福建中医药大学附属第三人民医院门诊及病房就诊的患者; 北京分中心选择就诊于中国中医科学院西苑医院脑病科门诊的患者, 试验时间为 2020 年 6 月—2022 年 12 月。两中心共筛查 121 例患者, 纳入 60 例, 两中心各 30 例。本研究为临床前小样本试验, 未进行样本量估算。本研究经福建中医药大学第三附属医院医学伦理委员会批准 (No.2020 KL-023) 及中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准 (No.2020 XLA036-02), 并在中国临床试验注册中心注册 (No.ChiCTR2000034107)。

5 治疗方法 入组患者完成临床病例报告表 (case report form, CRF) 中试验前相关数据登记后开始用药。观察组予西药基础治疗和补肾益髓法中药复方苁蓉舒痉颗粒剂; 对照组给予西药基础治疗和安慰剂。颗粒剂与安慰剂均早饭后半小时服用, 每次 1 包, 连续服用 12 周。

西药基础治疗为中国帕金森病治疗指南 (第三版)^[14] 中相关药物, 如多巴丝肼片、卡左双多巴缓释片、盐酸普拉克索片、吡贝地尔缓释片、盐酸司来吉兰片、恩他卡朋片和金刚烷胺片。苁蓉舒痉颗粒由肉苁蓉 6 g、黄精 12 g、丹参 15 g、赤芍 12 g、牡丹皮 10 g 组成。安慰剂由食用色素、糊精、苦味剂等组成, 其颜色、外观和味道都与苁蓉舒痉颗粒相似, 两者包装相同。苁蓉舒痉颗粒 (批号: 2006314) 和安慰剂 (批号: 2006315) 均由江阴天江药业有限公司提供, 分别由福建中医药大学附属第三人民医院药房及中国中医科学院西苑医院药房分发。

6 观察指标及方法 一般观察指标包括患者年龄、性别、病程等基本资料, 以及服用西药的种类、频次及剂量。西药总剂量均以左旋多巴等效剂量

(levodopa equivalent doses, LED) 公式计算。^[15]

结局指标包括各量表评分、磁共振波谱及肌电图相关指标等。观察组和对照组两组患者在试验前后 1 周内分别由经过统一培训的主治医师进行各项量表评分和相关指标的检测。

6.1 主要指标 根据新版国际运动障碍学会帕金森病综合评定量表^[16] (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) 进行疗效评定。MDS-UPDRS 共 4 个部分: 第 1 部分为日常生活非运动症状体验, 第 2 部分为日常生活运动症状体验, 第 3 部分为运动功能检查, 第 4 部分评估治疗并发症。分值越高, 症状越重。

6.2 次要指标 (1) 黑质脑代谢产物: ① 黑质 N-乙酰天冬氨酸/肌酸比值 (N-acetyl-aspartate/creatine, NAA/Cr); ② 胆碱/肌酸 (choline/creatine, Cho/Cr) 比值。采用德国西门子 Verio 3.0 T 全功能超导型磁共振成像系统对所有患者行常规磁共振成像 (Nuclear Magnetic Resonance Imaging, MRI) 及氢质子磁共振波谱检查 (hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)。¹H-MRS 相关参数: 应用点分辨选择波谱序列进行多体素波谱采集, 重复时间 2 000 ms, 回波时间 135 ms, 一次采集完成, 采集时间为 4 min 26 s。接收—发射增益调节、体素内匀场和水抑制扫描均由计算机自动预扫描程序完成, 达到半高带宽 <13 Hz, 水抑制 95% 水平, 通过 T1 解剖图定位于大脑脚所在层面, 于双侧 (本研究中以导致疾病症状的病轻侧及病重侧分组) 黑质对称部位放置兴趣区, 大小为 1.5 cm × 1.5 cm × 1.5 cm。利用系统自带工具测算受试者两侧 NAA、Cr、Cho 波峰及峰下面积, 得出 NAA/Cr、Cho/Cr 比值, 评价受试者黑质受损及其功能受损情况。

(2) 肌电图体感诱发电位: ① P22 潜伏期; ② P22~N30 峰-峰幅度; ③ P40 潜伏期; ④ P40~N50 峰-峰幅度。试验前后需行患肢体感诱发电位检查, 其具体要求如下: 肌电图/诱发电位仪显示器按 10 ms/cm 的扫描速度, 灵敏度控制在 20 μV/cm。以诱发靶肌肉轻微收缩的最小强度为刺激强度。刺激方波选择正负波交替, 波宽 0.1 ms。受试者取仰卧位, 全身肌肉放松, 安静闭目处清醒状态。上肢于腕部刺激正中神经, 刺激强度以能诱发出最大波幅 SEP 所需的强度即可。刺激频率在 2.0 Hz, 每次刺激 300 次左右, 至少重复 2 次, 以波形平滑为准。皮肤电阻 ≤5 kΩ。采用表面电极, 按国际脑电图 10/20 系统划分距离, 采用头部双极导联法, 上

肢 SEP 记录电极置于刺激对侧皮层（左侧 F3、C3 后 2 cm，右侧 F4、C4 后 2 cm），参考电极置于 Fz。下肢 SEP 记录电极置于刺激对侧皮层（左侧 C3 后 2 cm，右侧 C4 后 2 cm），参考电极置于 Fz。接地电极位于前额眉心。纪录 P22 潜伏期、P22~N30 峰 - 峰幅度的数值、P40 潜伏期、P40~N50 峰 - 峰幅度。^[17]

6.3 其他指标 (1) 39 项帕金森病生活质量问卷 (Parkinson's Disease Question-39, PDQ-39) 评分。(2) 非运动症状评定量表 (Non-Motor Symptom Assessment Scale, NMSS) 评分。

7 安全性评价 试验前后，对所有患者进行血常规（白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板）、肝功能（白蛋白、球蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶）、肾功能检查（尿素氮、肌酐、尿酸）、尿常规（白细胞、蛋白质、隐血、胆红素、尿胆原）、常规十二导联心电图检查。并详细记录试验过程中不良反应事件的发生时间、严重程度、具体症状、持续时间、采取的措施及转归等。

8 统计学方法 主要结局指标及其他指标分析采用意向性治疗 (intention-to-treat, ITT) 人群及符

合方案 (per-protocol, PP) 人群进行分析；二者结果一致的，采用 ITT 人群分析数据；二者结果不一致的，分析其原因。PP 人群作为次要结局指标分析人群，安全性分析将采用安全性人群。对 ITT 人群中的缺失值，用距试验 1 周内检查指标进行补充，否则无需补充。将数据导入 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计学处理及分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的计量资料用 $M (IQR)$ 表示，计数资料用绝对数和率表示。计量资料比较，数据或转换后数据符合正态分布的应用两样本 t 检验或配对 t 检验，不符合正态分布的应用两样本秩和检验；计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究流程 (图 1) 两中心各量表 ITT 人群、安全性人群各 30 例。福州分中心磁共振波谱 PP 人群 25 例，肌电图 PP 人群 25 例；北京分中心磁共振波谱 PP 人群 28 例，肌电图 PP 人群 20 例。所有患者试验期间未调整抗 PD 药物的种类及剂量；且均未

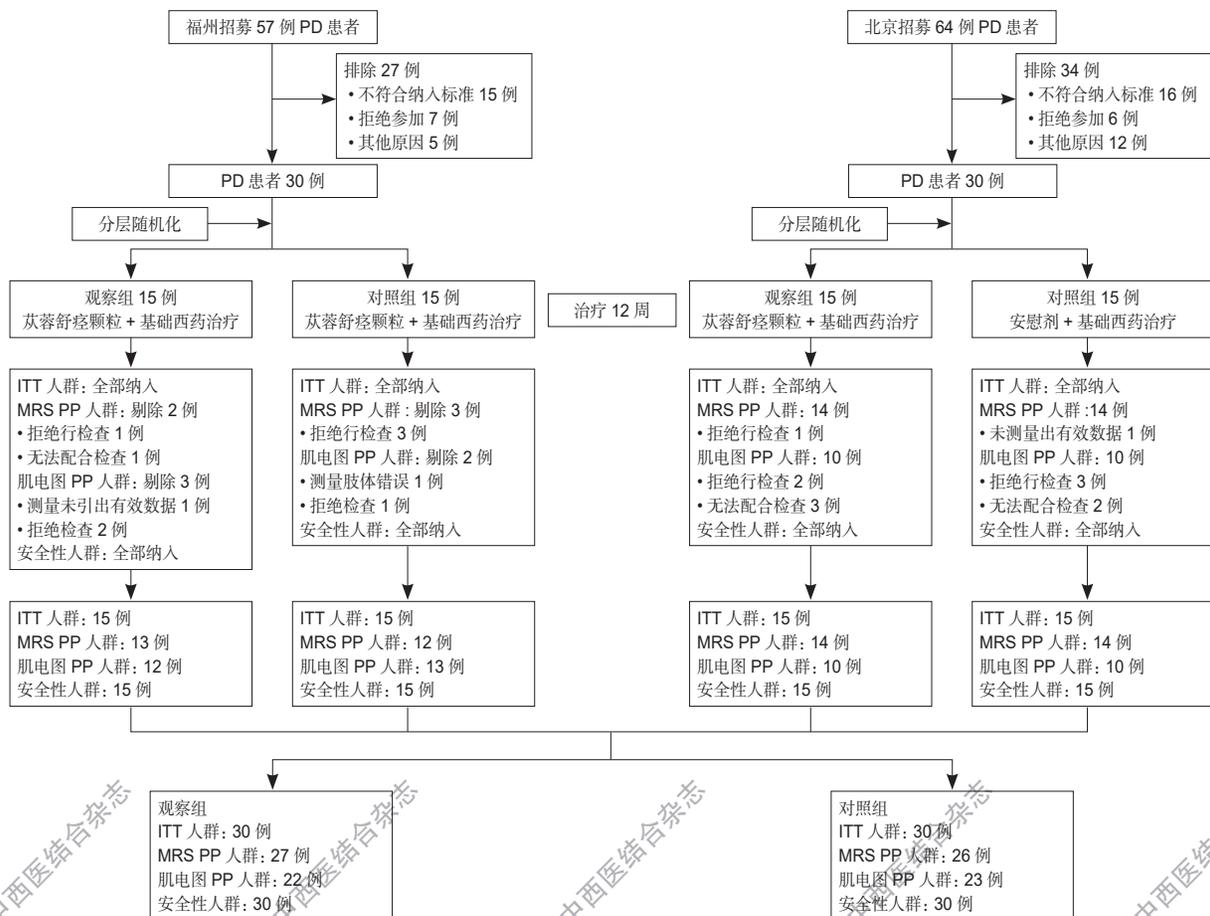


图 1 病例流程图

发生高血压病、糖尿病、冠状动脉性心脏病等相关疾病的急性事件，未调整相关用药种类及剂量。

对 ITT 人群进行基线特征分析，其差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，两组患者的相关资料具有可比性 (表 1)。两组患者 LED 值比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)

表 1 基线特征—ITT 人群

| 组别 | 年龄 [岁, $\bar{x} \pm s$ (min, max)] | 性别 [例 (%)] | | 病程 [岁, $\bar{x} \pm s$ (min, max)] |
|----|---------------------------------------|------------|---------|---------------------------------------|
| | | 男 | 女 | |
| 对照 | 62.93 ± 9.24 (45, 78) | 15 (50) | 15 (50) | 4.33 ± 2.14 (1, 12) |
| 观察 | 64.63 ± 6.45 (52, 73) | 18 (60) | 12 (40) | 4.07 ± 2.03 (1, 10) |

2 两组患者 MDRS-UPDRS 评分比较 (表 2) 与本组治疗前比较，观察组治疗后各项评分降低 ($P<0.05$)。与对照组同期比较，观察组治疗后 MDS-UPDRS I、MDS-UPDRS III 降低 ($P<0.05$)。

表 2 两组 MDS-UPDRS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | MDS-UPDRS I | MDS-UPDRS II | MDS-UPDRS III | MDS-UPDRS IV | MDS-UPDRS 总分 |
|----|-----|----|---------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------|
| 对照 | 治疗前 | 30 | 7.40 ± 3.46 | 11.83 ± 6.66 | 26.40 ± 12.53 | 1.43 ± 2.06 | 45.40 ± 20.51 |
| | 治疗后 | 30 | 6.03 ± 2.83* | 11.73 ± 6.80 | 27.27 ± 13.95 | 1.10 ± 1.67 | 45.63 ± 22.42 |
| 观察 | 治疗前 | 30 | 9.30 ± 5.07 | 11.67 ± 5.42 | 26.97 ± 9.78 | 1.80 ± 1.88 | 49.73 ± 19.03 |
| | 治疗后 | 30 | 5.17 ± 4.41* [△] | 8.23 ± 4.64* | 20.60 ± 9.04* [△] | 1.50 ± 1.83* | 35.50 ± 17.18* |

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$ ，与对照组同期比较，[△] $P<0.05$

表 4 两组 PP 人群磁共振波谱 Cho/Cr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 病重侧 CHO/Cr | | 病轻侧 CHO/Cr | |
|----|-----|----|------------|-------------------|------------|-------------------|
| | | | 范围 | M (IQR) | 范围 | M (IQR) |
| 对照 | 治疗前 | 26 | 0.78~1.57 | 1.12 (0.97, 1.24) | 0.77~2.61 | 1.08 (0.94, 1.38) |
| | 治疗后 | 26 | 0.85~1.84 | 1.04 (0.94, 1.32) | 0.69~2.34 | 1.04 (0.92, 1.58) |
| 观察 | 治疗前 | 27 | 0.72~1.66 | 1.12 (0.90, 1.39) | 0.67~2.04 | 1.10 (0.84, 1.45) |
| | 治疗后 | 27 | 0.82~1.64 | 1.14 (0.92, 1.34) | 0.72~1.96 | 0.98 (0.91, 1.43) |

表 5 两组 PP 人群上肢肌电图数据比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 左上肢 | | 例数 | 右上肢 | |
|----|-----|----|--------------|-----------------------------|----|--------------|-----------------------------|
| | | | P22 潜伏期 (ms) | P22~N30 峰 - 峰幅度 (μV) | | P22 潜伏期 (ms) | P22~N30 峰 - 峰幅度 (μV) |
| 对照 | 治疗前 | 11 | 23.27 ± 1.17 | 1.44 ± 0.79 | 14 | 22.35 ± 1.87 | 1.80 ± 1.45 |
| | 治疗后 | 11 | 22.86 ± 1.57 | 1.68 ± 1.77 | 14 | 23.05 ± 1.77 | 1.90 ± 1.52 |
| 观察 | 治疗前 | 16 | 24.05 ± 1.42 | 2.17 ± 1.51 | 13 | 24.31 ± 1.81 | 1.79 ± 1.46 |
| | 治疗后 | 16 | 24.02 ± 1.46 | 2.51 ± 2.21 | 13 | 23.84 ± 1.61 | 2.11 ± 1.87 |

表 6 两组 PP 人群下肢肌电图数据比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 左下肢 | | 例数 | 右下肢 | |
|----|-----|----|--------------|-----------------------------|----|--------------|-----------------------------|
| | | | P40 潜伏期 (ms) | P40~N50 峰 - 峰幅度 (μV) | | P40 潜伏期 (ms) | P40~N50 峰 - 峰幅度 (μV) |
| 对照 | 治疗前 | 12 | 47.39 ± 3.19 | 0.99 ± 0.64 | 15 | 45.60 ± 7.19 | 0.78 ± 0.69 |
| | 治疗后 | 12 | 46.25 ± 2.74 | 1.01 ± 0.55 | 15 | 43.99 ± 6.64 | 0.96 ± 0.68 |
| 观察 | 治疗前 | 17 | 46.08 ± 5.08 | 0.98 ± 0.76 | 16 | 46.42 ± 3.85 | 1.04 ± 0.65 |
| | 治疗后 | 17 | 44.99 ± 5.14 | 1.14 ± 1.47 | 16 | 45.67 ± 4.68 | 1.25 ± 0.72 |

3 两组患者 NAA/Cr 及 Cho/Cr 比较 (表 3、4) 同组治疗前后比较及不同组治疗后比较，仅黑质病轻侧 NAA/CR 值的差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 磁共振波谱 NAA/Cr 指标评分比较—PP 人群 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 病重侧 NAA/Cr | 病轻侧 NAA/Cr |
|----|-----|----|-------------|---------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 26 | 1.99 ± 0.34 | 2.43 ± 0.34 |
| | 治疗后 | 26 | 1.98 ± 0.51 | 2.30 ± 0.29 |
| 观察 | 治疗前 | 27 | 2.10 ± 0.30 | 2.26 ± 0.37 |
| | 治疗后 | 27 | 2.11 ± 0.31 | 2.67 ± 0.41* [△] |

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$ ，与对照组同期比较，[△] $P<0.05$

4 两组患者肌电图指标比较 (表 5、6) 对肌电图相关指标 PP 人群进行分析，两组治疗前各项指标比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，两组各项指标具有可比性。同组治疗前后各项指标比较，观察组治疗后与对照组治疗后各项指标比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

5 两组患者 PDQ-39 及 NMSS 量表评分比较

表 8 不良反应事件

| 编号 | 中心 | 组别 | 不良事件名称 | 入组时间 | 发生时间 | 严重程度 | 与服药关系 | 处理 | 转归 | 备注 |
|----|----|----|--------|------------|------------|------|-------|----------|------|------|
| 11 | 福州 | 对照 | 耳鸣 | 2020-08-07 | 2020-09-14 | 轻度 | 无关 | 继续用药观察症状 | 症状消失 | 继续试验 |

(表 7) 两组治疗前 PDQ-39 及 NMSS 量表评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 PDQ-39 及 NMSS 量表评分均降低 ($P<0.05$)。与对照组同期比较, 观察组治疗后 PDQ-39 及 NMSS 量表评分均降低 ($P<0.05$)。

表 7 PDQ-39 量表及量表 NMSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | PDQ-39 | NMSS |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 30 | 31.77 ± 11.88 | 30.27 ± 13.39 |
| | 治疗后 | 30 | 25.40 ± 12.92* | 26.80 ± 12.76* |
| 观察 | 治疗前 | 30 | 30.47 ± 14.41 | 29.70 ± 17.98 |
| | 治疗后 | 30 | 19.50 ± 11.30* [△] | 20.23 ± 14.61* [△] |

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, 与对照组同期比较, [△] $P<0.05$

6 安全性评估

6.1 实验室检查 各中心同组试验前后各检验指标经配对 t 检验或卡方检验后, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

6.2 心电图 所有患者入组与出组心电图经专业人员评估均无明显异常变化, 其中 3 例患者心电图示“ST-T 段改变、T 波改变”, 但患者无明显胸闷等不适, 经专业人士评估后准予入组。北京分中心 30 例患者安全性指标均未见明显异常。

6.3 不良事件 (表 8) 试验期间共出现不良反应 1 例, 不良反应等级为轻度, 患者继续用药, 3 天后不良反应减轻至消失。无死亡、其他严重不良事件和重要不良事件。

讨 论

在中医学中, PD 属于“颤病”“拘病”或“颤拘病”范畴, 以静止性震颤为主者可拟诊为“颤病”, 以肌肉紧张拘挛、运动迟缓为主者可拟诊为“拘病”, 二者皆明显者可诊为“颤拘病”^[18]。肾主骨生髓, 肾虚则髓减; 肾精肾气亏虚难以充养脑海, 导致脑髓空虚, 出现震颤、运动迟缓等^[19]。故补肾益髓疗法是 PD 的基本治则。苻蓉舒痉颗粒由肉苻蓉、制黄精、丹参、赤芍、牡丹皮五味药物组成, 是依据中医理论“脑为髓海”, PD 患者“肾虚髓空”主要病机, 治以“补肾益髓”, 兼顾“凉血活血”。

课题组早期试验发现苻蓉舒痉颗粒与抗 PD 西药联合治疗早期 PD 患者具有较好的临床疗效, 能够改善 PD 患者的相关中医证候^[12]。此项试验相

量表评分分析说明, 苻蓉舒痉颗粒可使 PD 患者 MDS-UPDRS 量表评分中 MDS-UPDRS I、MDS-UPDRS III 评分, PDQ-39 评分及 NMSS 评分下降。患者日常生活运动症状个人体验未见明显改善, 但运动检查评分改变有统计学意义, 分析量表考虑可能与震颤症状无明显改变、肌强直症状有改善相关。尚有待对于“颤拘病”不同临床亚型及震颤频率等进一步分析。

现代医学认为, PD 的病理特征为黑质致密区多巴胺能神经元丧失, 故髓海失充与现代医学的脑内神经元活性降低密切相关^[6]。前期实验已发现苻蓉舒痉颗粒可通过改善 PD 模型中脑黑质内质网应激、促进神经干细胞增殖分化、减缓神经元凋亡等机制来促进神经保护作用, 但尚未进行相关影像学评估^[10, 11]。MRS 检查为无创观察人体组织生化及代谢表现, 临床操作安全性及患者配合度高, 可较好地应用于试验研究。NAA 可反映脑内神经元活性, 神经元突触功能缺损或凋亡均可使 NAA 含量降低; Cho 可参与构成细胞膜及髓鞘, 其合成与分解加速均会造成 Cho 的升高; Cr 是最稳定的代谢物, 常用来作为内部基准评价代谢比率^[20, 21]。本研究中, 苻蓉舒痉颗粒可使 PD 患者病侧黑质 NAA/Cr 表达升高, 说明该侧黑质区神经元活性升高, 与既往实验研究及中医证髓海不足的病理特点一致。但病侧 NAA/Cr 的升高无统计学意义, 考虑并重侧神经元活性受损相对严重, 延长用药时间或能使指标升高。有研究提示接受西药常规治疗的 PD 患者随着病程推进, 脑中 NAA/Cr 会逐渐下降^[22]。本研究中, 经过苻蓉舒痉颗粒配合常规西药治疗的 PD 患者病侧黑质区 NAA/Cr 较治疗前并无下降, 说明加用苻蓉舒痉颗粒或可通过延缓 PD 患者黑质区神经元损害, 保持神经元活性。此外, 本研究结果提示, 苻蓉舒痉颗粒治疗后 PD 患者双侧 Cho/Cr 比值变化无统计学意义, 但有增高趋势。既往研究认为 PD 患者黑质有神经胶质细胞增生, Cho 的浓度增加可提示黑质区多巴胺能神经元损伤, 被增生的神经胶质细胞取代, 与本课题组既往实验研究结果一致^[10, 11]。

肌电图相关数据未取得明显统计学意义结果, 考虑体表诱发电位指标受颈椎病、腰椎间盘突出、PD 患者震颤等影响较大, 对数据的统计分析造成干扰,

后期仍需探索更能反映肌强直程度的客观试验指标。生命体征观测值在各用药组间基本平衡,体格检查基本都正常,各主要检验指标及 LED 剂量差异均无统计学意义;心电图异常有临床意义的例数仅 3 例,且均在纳入研究前即有异常,在两组间基本平衡;安慰剂组有 1 例患者发生不良反应,但考虑其与用药无关。

以上数据说明苁蓉舒痉颗粒可能通过延缓 PD 患者黑质神经元损伤、提高黑质神经元活性、促进神经胶质细胞增生来改善 PD 患者的运动症状及非运动症状,提高生活质量,其治疗 PD 具有较好的安全性。本研究为临床前小样本试验,未进行样本量估算,病例数相对较少,且疗程较短,有待于进一步扩大样本量进行研究。

利益冲突: 本研究与其他基金项目 and 机构无利益冲突,作者之间、作者署名排序均无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.
- [2] 帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识工作组. 帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识(2020)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 247-252.
- [3] 上海市中医药学会神经科分会. 中西医结合治疗早期帕金森病专家共识(2021)[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(1): 1-6.
- [4] 孙明广,王芳,王冬慧,等.王永炎院士诊治帕金森病学术思想探析[J]. 现代中医临床, 2019, 26(1): 34-37.
- [5] 蔡晶,陈立典.杜建教授治疗帕金森病经验[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1803-1805.
- [6] 韦一佛,陈路,高燕洁,等.应用帕金森病中医生存质量量表评价滋肾益髓方辅助治疗帕金森病髓海不足证临床疗效[J]. 中医杂志, 2018, 59(8): 672-676.
- [7] 张蕾,何建成.何建成教授从肝肾论治帕金森病[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 3.
- [8] Wei W, Chen HY, Fan W, et al. Chinese medicine for idiopathic Parkinson's disease: A meta analysis of randomized controlled trials[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(1): 55-61.
- [9] 陈诗雅,肖绍坚,林友宁,等.苁蓉精颗粒辅助西药治疗帕金森病的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 2914-2917.12
- [10] Lin Y, Tang L, Huang P, et al. Mechanisms of Cong Rong Shu Jing Compound effects on endoplasmic reticulum stress in a rat model of Parkinson's disease[J]. Evid Based Complement Alternated, 2020: 1818307.
- [11] Xu Q, Yang SS, Wu FZ, et al. Congrong Shujing Granule-induced GRP78 expression reduced endoplasmic reticulum stress and neuronal apoptosis in the midbrain in a Parkinson's disease rat model[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 4796236.
- [12] Chen S, Xiao S, Lin Y, et al. Clinical efficacy and transcriptomic analysis of Congrong Shujing Granules in patients with Parkinson's disease of shen (kidney) essence deficiency syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(6): 412-419.
- [13] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [14] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433.
- [15] Wüllner U, Kassubek J, Odin P, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm, 2010, 117: 855-859.
- [16] Goetz Christopher G, Tilley Barbara C, Shaftman Stephanie R, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results[J]. Mov Disord, 2008, 23: 2129-70.
- [17] 蔡晶主编. 中西医结合帕金森病研究[M]. 福州: 福建科学出版社, 2021: 127-136.
- [18] 雒晓东,李哲,朱美玲,等.帕金森病(颤拘病)中医临床诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2021, 62(23): 2109-2116.
- [19] 郝文杰,杨文明,魏涛华,等.中医脑病“肝-肾-脑”轴理论构建及临床应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(4): 495-498.
- [20] Chaudhary S, Kumaran SS, Goyal V, et al. Frontal lobe metabolic alterations characterizing Parkinson's disease cognitive impairment[J]. Neurol Sci, 2021, 42: 1053-1064.
- [21] 汤丹丹,符益纲,李磊,等.氢质子磁共振波谱用于帕金森病早期诊断的价值研究[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(3): 382-387, 393.
- [22] 王贺,司景荣.磁共振波谱分析在早期帕金森病诊断及普拉克索疗效监测的应用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3475-3477.

(收稿: 2023-09-05 在线: 2024-03-04)

责任编辑: 赵芳芳