

风引汤协同西药治疗热盛动风证帕金森病的临床疗效及 对外周血 TLR4 和炎症因子水平的影响

张静艺^{1,2}, 常美如^{1,2}, 骆守真², 李文磊², 许鑫宇^{1,2}, 林建华³, 郑艳^{1,2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029;

3. 深圳平乐骨伤科医院, 广东 深圳 518010)

【摘要】 目的:Toll样受体4(TLR4)是固有免疫的病原体相关分子模式的受体的一种,与神经退行性疾病有关。白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是常见的促炎细胞因子,超敏C反应蛋白(hs-CRP)是外周炎症的生物标志物,均与炎症反应有关。该研究通过观察风引汤对帕金森病(PD)患者血清中TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和hs-CRP水平的影响,评价风引汤治疗早中期热盛动风证PD的临床疗效及治疗作用可能的机制。**方法:**符合纳入标准的68例PD患者,随机分为对照组和观察组,各34例。两组均以抗PD西药治疗为基础,观察组加用风引汤;两组均治疗8周。观察两组患者治疗前及治疗8周后中医证候积分、国际运动障碍协会统一帕金森病评定量表(MDS-UPDRS)、帕金森病非运动症状筛查问卷(NMSS)、便秘患者症状自评量表(PAC-SYM)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分变化,血清TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP水平变化。**结果:**对照组1例因失访而脱落,共收集67例符合标准的PD患者,对照组33例,观察组34例。与本组治疗前比较,观察组患者中医证候积分、MDS-UPDRS、NMSS、PAC-SYM、PSQI、HAMA、HAMD评分明显降低($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组中医证候积分、MDS-UPDRS、NMSS、PAC-SYM、PSQI、HAMA评分明显下降($P<0.05$, $P<0.01$)。两组临床疗效比较,观察组中医证候疗效及MDS-UPDRS疗效显著优于对照组($Z=-0.57$, $P<0.05$)。总有效率比较,观察组明显优于对照组($Z=-2.62$, $P<0.05$, $P<0.01$)。观察组血清TLR4、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、hs-CRP水平明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论:**风引汤协同西药治疗PD能安全有效地改善患者临床症状,降低PD患者炎症因子水平,提高生活质量,延缓疾病进展,其机制可能与抑制外周TLR4表达从而抑制下游的炎症反应有关。

【关键词】 风引汤; 帕金森病; 神经炎症; 炎症因子; 非运动症状

【中图分类号】 R256;R287;R742.8+1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2026)17-0184-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20250921

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250306.1153.002>

【网络出版日期】 2025-03-06 12:59:46



Clinical Efficacy of Fengyintang Combined with Western Medicine in Treatment of Parkinson's Disease with Excessive Heat Generating Wind and Its Effects on TLR4 and Inflammatory Factor Levels in Peripheral Blood

ZHANG Jingyi^{1,2}, CHANG Meiru^{1,2}, LUO Shouzheng², LI Wenlei²,

XU Xinyu^{1,2}, LIN Jianhua³, ZHENG Yan^{1,2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Shenzhen Pingle Orthopedic Hospital, Shenzhen 518010, China)

【收稿日期】 2024-12-28

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82474435);南京中医药大学罗林秀教师发展基金项目(LLX202302);深圳市“医疗三名工程”资助项目(SZZYSM202208011);江苏省中医院研究者发起的临床研究项目(YJZ202328);2022年国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医人教函[2022]1号);全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号)

【第一作者】 张静艺,硕士,从事中西医结合神经病学研究,E-mail:zhangjingyisch@163.com

【通信作者】 * 郑艳,博士,主任医师,从事中西医结合神经病学研究,E-mail:260019@njucm.edu.cn

[Abstract] **Objective:** Toll-like receptor 4 (TLR4), a receptor for pathogen-associated molecular patterns of innate immunity, is associated with neurodegenerative diseases. Interleukin (IL)-6, IL-1 β , and tumor necrosis factor- α (TNF- α) as common pro-inflammatory cytokines and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) are related to inflammatory responses. This study evaluated the clinical efficacy and possible mechanisms of therapeutic effects of Fengyintang on early and mid-stage PD with excessive heat generating wind by observing the effects of Fengyintang on the serum levels of TLR4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , and hs-CRP in the patients with PD. **Methods:** Sixty-eight PD patients who met the inclusion criteria were randomly assigned into the control group and the observation group ($n=34$). Both groups were treated with anti-PD Western medicine and the observation group was additionally treated with Fengyintang. Both groups were treated for 8 weeks. Before and after 8 weeks of treatment, the patients in the two groups were measured for their TCM symptom scores, International Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) score, Parkinson's Disease Non-Motor Symptom Scale (NMSS) score, Patient Assessment of Constipation Symptom (PAC-SYM) score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, Hamilton Depression Scale (HAMD) score, and changes in serum TLR4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , and hs-CRP levels. **Results:** One case in the control group was removed due to loss of visit, and a total of 67 PD patients (33 in the control group and 34 in the observation group) who met the criteria were included for analysis. After treatment, patients in the observation group showed decreases in scores of TCM symptoms, MDS-UPDRS, NMSS, PAC-SYM, PSQI, HAMA, and HAMD ($P<0.05$, $P<0.01$). Moreover, the observation group had lower scores of TCM symptoms, MDS-UPDRS, NMSS, PAC-SYM, PSQI, HAMA, and HAMD than the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). The observation group showed higher efficacy in terms of TCM symptoms and MDS-UPDRS score than the control group ($Z=-0.57$, $P<0.05$). The overall response rate was higher in the observation group than in the control group ($Z=-0.62$, $P<0.05$, $P<0.01$). The serum TLR4, TNF- α , IL-1 β , IL-6, and hs-CRP levels of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** Fengyintang combined with Western medicine can safely and effectively alleviate the clinical symptoms, reduce the levels of inflammatory factors, improve the quality of life, and delay the disease progression of PD patients by inhibiting peripheral TLR4 expression and thus suppressing the downstream inflammatory response.

[Keywords] Fengyintang; Parkinson's disease; neuroinflammation; inflammatory factors; non-motor symptoms

帕金森病(PD)是一种中脑黑质纹状体通路障碍的神经系统退行性疾病,起病隐匿,逐渐进展,临床表现除了运动迟缓、静止性震颤、肌强直、步态姿势异常“四大运动主症”外,还合并嗅觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍、神经精神障碍等非运动症状^[1-3]。其患病率及发病率均随年龄增长升高^[1,4]。随着社会老龄化进程,预计2030年中国PD患者将达到500万^[5]。近年研究显示神经炎症及外周免疫系统在PD的发病过程中起重要作用^[6-7]。Toll样受体4(TLR4)是一种免疫受体,识别病原体 and 损伤信号,激活小胶质细胞使其释放炎症因子如白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ),导致 α -突触核蛋白(α -Syn)异常聚集^[8-9],进而引发多巴胺能神经元(DA)的变性死亡。病理性 α -Syn聚集可以促进辅助性T细胞17(Th17)的分化,抑制调节性T细胞(Treg)功能,进一步加重神经系统炎症反应^[1,9-11]。

中西医协同治疗对改善PD患者生活质量,延缓本病进展疗效显著^[12-14]。全国名中医、经方大家黄煌教授认为火化热风是PD病情发展变化的重要环节。风火动摇,当选风引汤重以镇之。风引汤出自张仲景《金匮要略》的经典名方“风引汤,除热瘫痫”。现代药理研究显示风引汤具有抗炎、抗氧化、神经保护的作用,方中大黄、生石膏、甘草等成分可

抑制TLR4/核转录因子- κ B(NF- κ B)通路激活、抑制炎症因子的过度表达^[15-17]。临床上,风引汤治疗风热明显的神经系统疾病疗效甚佳^[18-19]。本团队既往研究表明:风引汤对热盛动风证PD临床症状有显著改善作用^[20],但缺少血清学机制研究。因此本研究将其用于PD早中期热盛动风证的治疗,选取与神经炎症相关的TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等血清学标志物为观察指标,评价其对患者神经炎症损伤的保护作用,以期PD的中西医结合防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入2023年9月至2024年12月江苏省中医院神经内科门诊或住院部收治的PD患者68例,由脑病中心2名住院医师及1名主任医师对患者进行诊断入组,患者和家属均自愿参与本次研究,并签署知情同意书。本研究采用小样本随机对照试验,将患者按1:1比例随机分为观察组与对照组各34例。

1.1.1 伦理与注册 本试验经江苏省中医院医学伦理委员会审核通过(伦理批件号2023NL-164-02),本文已经国际传统医学临床试验注册平台注册,注册号ITMCTR2026001485。

1.1.2 诊断标准 西医诊断标准:符合《中国帕金森病治疗指南(第四版)》^[21]中PD诊断标准,确诊为

原发性PD。中医诊断标准:参照1992年中华全国医学老年学会制定的《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》^[22]和《帕金森病(颤拘病)中医临床诊疗专家共识》^[23]制定的热盛动风证辨证标准。主证为头摇肢颤,肢体僵直,活动缓慢。次证为头胸前倾,头晕目眩,烦热口干,小便短赤,大便秘结,舌质红,舌苔黄或黄腻,脉弦滑数。满足主证2条,次证2条,结合舌脉即可诊断。

1.1.3 纳入标准 ①符合PD中医及西医诊断标准;②年龄50~80岁;③Hoehn-Yahr分期I~Ⅲ期;④自愿参加并签署知情同意书,依从性良好,能坚持随访且自行就诊。

1.1.4 排除标准 ①帕金森综合征或帕金森叠加综合征;②合并心、肾、肝等重要器官功能障碍;③严重认知功能障碍影响症状描述和功能评估;④对研究用药成分过敏或属过敏性体质;⑤治疗依从性差;⑥存在影响胃肠道功能的因素:急性或慢性胃肠道原发疾病(如乳糜泻、自身免疫性胃炎、炎症性肠病、肠易激综合征等);⑦近1个月内接受抗生素治疗。

1.1.5 脱落标准 经知情同意并筛选合格进入随机化试验的受试者,因故未完成方案规定的疗程及观察周期,视为脱落病例。

1.1.6 剔除标准 ①未按要求治疗;②中途自行加药或私自停药影响疗效评估;③未完成实验室检查;④临床数据缺失;⑤依从性差,试验期间服药量<80%或>120%。

1.1.7 中止标准 ①治疗期间出现不良反应或不良事件且难以耐受;②出现其他系统急危重症、原有病情加重或其他突发意外情况使试验无法继续。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组患者参照《中国帕金森病治疗指南(第四版)》^[21]给予治疗,包括:①加强家庭护理。②基础疾病的治疗,如高血压病、冠心病、糖尿病等。③抗PD西药的应用,根据自身病程及既往治疗,每位患者服用药物不超过3种,以1~2种居多,服用多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H10930198,规格0.25 g×40片)者每日0.375~0.5 g,每日3次;服用盐酸普拉克索片[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20203725,规格0.25 mg×30片]者每日0.375~0.75 mg,每日3次;服用盐酸金刚烷胺片(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字H21020714,规格0.1 g×100片)者每日100~200 mg,每日1~2次;服用甲磺酸雷沙吉兰片

[Teva Pharmaceutical Industries Ltd.(以色列),进口药品注册证号H20170336,规格1 mg×14片]者,每日1 mg,每日1次;服用盐酸苯海索片(常州康普药业有限公司,国药准字H32022135,规格2 mg×100片)者每日2~4 mg,每日1~2次。所有纳入患者在原有抗PD西药剂量稳定至少30 d后入组。

对照组予原有抗PD西药治疗;观察组在原抗PD西药治疗基础上加用风引汤加减治疗[桂枝10 g、六一散(包煎)20 g、生石膏(先煎)30 g、寒水石(先煎)30 g、紫石英(先煎)30 g、生龙骨(先煎)20 g、煅牡蛎(先煎)20 g、赤石脂(先煎)20 g、酒大黄5 g、干姜5 g、红枣20 g]。上述药物饮片由江苏省中医院制剂部提供(批号分别为20231101-01、20231101-02、2308110162、20231102、20231110、231001、231102、231113、20230801-01、231101、202309002-01),经江苏省中医院钱芳主任中药师鉴定,符合2020年版《中华人民共和国药典》一部及四部相关规定,经江苏省中医院药剂科统一代煎,每剂煎煮200 mL×2袋,每次服用200 mL,饭后0.5 h温服,2次/日,1剂/d。4周为1个疗程,治疗周期为8周,分别于治疗前、治疗8周时不同时间点进行。

1.2.2 观察指标 本研究选取中医证候积分、国际运动障碍协会统一帕金森病评定量表(MDS-UPDRS)^[24-25]、30项帕金森病非运动症状筛查问卷(NMSS)、便秘患者症状自评量表(PAC-SYM)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[25-27]评分作为一般观察指标,评价PD患者运动症状、非运动症状情况。选取PD患者特征性血清学生物标志物作为检测指标。前述量表均按照评分细则,由2名评分者分别进行评分,取平均值,治疗前及治疗8周后各评估1次。血清学生物标志物指标采用酶联免疫吸附测定法(ELISA),采集入组患者空腹肘静脉血,运用ELISA技术(美国BIOTEK仪器有限公司,货号800TS)检测患者治疗前后血清TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号分别为E-EL-H5820c、E-EL-H6156、E-EL-H0149c、E-EL-H0109c、E-EL-H0043)的水平。

1.2.3 安全性评价及不良反应 监测两组患者血常规、肝肾功能指标,观察用药后不良反应发生情况。

1.2.4 疗效标准 中医证候疗效:根据中医证候积分变化率进行分级评价,降低率 $\geq 95\%$ 、70%~<95%、

30%~<70%、<30%或升高依次判定为临床痊愈、显效、有效和无效。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数×100%。西医疾病疗效:MDS-UPDRS、NMSS、PAC-SYM、PSQI评分降低>90%为临床痊愈,降低60%~90%为显效,降低30%~<60%为有效,降低<30%或升高为无效。HAMA、HAMD评分降低≥20%为显效,≥12%为有效,<12%为无效,<12%为恶化。

1.2.5 统计学方法 采用R语言统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;不符合正态分布的使用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Wilcoxon秩和检验;计数资料用例(%)表示,采用Wilcoxon秩和检

验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 纳入68例符合标准的PD患者,对照组1例因外地患者未能及时复诊失访而脱落,共收集67例PD患者,对照组33例,观察组34例。纳入患者中男性36例,女性31例,年龄51~78岁,平均年龄(67.7±7.6)岁;病程最短0.8年,最长10年,平均病程(3.2±2.2)年。两组患者的性别、年龄、病程、Hoehn-Yahr分级、烟酒史、既往基础疾病史(高血压、糖尿病、卒中、心房颤动、冠心病、高脂血症)、家族史、中毒史比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般临床资料比较
Table 1 Comparison of general clinical data between two groups of patients

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	病程($\bar{x} \pm s$)/年	Hoehn-Yahr分期/例		
					I期	II期	III期
观察组	34	21/13	67.6±7.2	3.0±1.8	10	16	8
对照组	33	15/18	67.9±8.0	3.5±2.6	10	15	8

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分、MDS-UPDRS评分比较 与本组治疗前比较,对照组、观察组患者中医证候评分、MDS-UPDRS评分显著降低($P<0.01$),治疗后与对照组比较,观察组患者中医证候评分、MDS-UPDRS评分显著降低($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of TCM evidence points and MDS-UPDRS scores before and after treatment between two groups of patients($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	中医证候积分	MDS-UPDRS评分
观察组	34	治疗前	13.2±2.5	63.4±25.5
		治疗后	5.5±2.5 ^{1,2)}	42.6±18.9 ^{1,2)}
对照组	33	治疗前	13.0±2.5	66.2±29.9
		治疗后	8.8±2.6 ¹⁾	54.4±28.2 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表5、表6同)

2.3 两组中医疗效比较 对比两组患者治疗后中医临床疗效的情况,对照组总有效率57.6%(19/33),观察组总有效率91.2%(31/34);两组临床疗效比较,观察组显著优于对照组($Z=-0.57, P<0.01$);总有效率比较,观察组显著优于对照组($Z=-0.62, P<0.01$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后MDS-UPDRS疗效比较 对比两组患者治疗后MDS-UPDRS疗效情况,对

表3 两组中医疗效比较
Table 3 Comparison of efficacy of traditional Chinese medicine between two groups %

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	34	0(0)	11(32.4)	20(58.8)	3(8.8)	31(91.2) ¹⁾
对照组	33	0(0)	0(0)	19(57.6)	14(42.4)	19(57.6)

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P<0.01$ (表4同)

照组总有效率39.4%(13/33),观察组总有效率58.8%(20/34);两组临床疗效比较,观察组显著优于对照组($Z=-2.4, P<0.01$);总有效率比较观察组优于对照组($Z=-3.7, P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者MDS-UPDRS疗效比较
Table 4 Comparison of MDS-UPDRS efficacy outcomes between two groups of patients %

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	34	2(5.9)	18(52.9)	14(41.2)	20(58.8) ¹⁾
对照组	33	1(3)	12(36.4)	20(60.6)	13(39.4)

2.5 两组患者治疗前后非运动症状评分比较 对比两组患者治疗前后NMSS、PAC-SYM、PSQI、HAMA、HAMD评分,结果显示,与本组治疗前比较,观察组患者NMSS、PAC-SYM、PSQI、HAMA、HAMD评分均显著降低($P<0.01$);对照组患者PAC-SYM、PSQI评分显著降低($P<0.01$),对照组NMSS、HAMA、HAMD评分下降,但差异无统计学意义。治疗后与对照组比

较, 观察组患者 NMSS、PAC-SYM、PSQI、HAMA、HAMD 评分显著降低($P<0.01$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后非运动症状评分比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of non-motor symptom scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	NMSS	PAC-SYM	PSQI	HAMA	HAMD
观察组	34	治疗前	59.6±24.1	10.2±4.9	8.9±3.7	10.5±5.9	9.1±6.3
		治疗后	37.1±14.4 ^{1,2)}	4.9±2.8 ^{1,2)}	4.8±2.2 ^{1,2)}	6.2±3.4 ^{1,2)}	4.8±2.5 ^{1,2)}
对照组	33	治疗前	57.2±29.7	9.0±6.9	9.4±3.9	10.3±5.9	8.8±5.3
		治疗后	53.0±28.5	7.6±5.0 ¹⁾	8.1±3.2 ¹⁾	10.0±5.7	8.6±5.5

2.6 两组患者治疗前后血清 TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 水平比较 对比两组患者治疗前后血清 TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 水平变化, 与本组治疗前比较, 观察组、对照组患者血清 TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 显著降低($P<0.01$); 治疗后与对照组比较, 观察组患者血清 TLR4、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 水平显著降低($P<0.01$)。见表 6。

表 6 两组患者血清 TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 6 Serum TLR4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , hs-CRP in two groups of patients levels were compared [$M(P_{25}, P_{75})$] ng·L⁻¹

组别	例数	时间	TLR4	IL-6	IL-1 β	TNF- α	hs-CRP
观察组	34	治疗前	568.61(399.41, 1153.79)	1.01(0.64, 1.24)	32.12(13.15, 64.83)	27.55(16.27, 71.66)	2.36(2.20, 2.60)
		治疗后	601.88(316.21, 846.60) ^{1,2)}	0.88(0.55, 1.04) ¹⁾	23.86(13.15, 54.49) ^{1,2)}	22.09(9.49, 62.96) ^{1,2)}	1.89(0.50, 2.24) ^{1,2)}
对照组	33	治疗前	736.63(549.74, 1144.94)	0.99(0.83, 1.27)	39.28(14.13, 76.7)	40.91(17.63, 53.99)	2.33(2.05, 2.59)
		治疗后	687.17(411.17, 854.849) ¹⁾	0.90(0.74, 1.15) ¹⁾	35.47(15.49, 67.55) ¹⁾	34.96(13.80, 48.88) ¹⁾	1.93(1.18, 2.45) ¹⁾

2.7 不良反应及安全性指标评价 两组患者在治疗前后, 其血、尿、便常规及肝肾功能检查均未出现异常, 同时没有患者表现出明显的不良反应, 说明具有良好的安全性。

3 讨论

黑质致密区多巴胺能神经元变性丢失、 α -Syn 的聚集和路易小体的形成是 PD 的基本病理特征^[1,6,27]。PD 的非运动症状是 PD 的重要组成部分, 常常早于运动症状出现^[3], 贯穿疾病整个发展过程并直接影响 PD 患者的生存质量。PD 目前尚无根治药物, 当前西医治疗以重建黑质纹状体 DA 能神经系统功能为主, 以“剂量滴定”为基本原则^[21]。抗 PD 药物虽能有效控制运动症状, 但对非运动症状如便秘、多汗、疼痛、疲劳、体位性低血压等效果欠佳^[3,28]。且 PD 的病情进行性加重随着时间的延长及用药剂量的增加, 远期疗效呈下降趋势, 还可引起剂末现象及开关现象等不良反应^[29]。

中医药在 PD 的治疗中有着一定的疗效和优势^[13,23,28,30-31]。PD 属中医“颤病”“拘病”或“颤拘病”范畴。《素问·至真要大论》中提及“诸暴强直”“诸风掉眩”“行则振掉”等, 认为本病的主要责之于风^[32]。经过历代名医的积累与沉淀, 中医认为 PD 的病位在脑, 与肝、脾、肾有关, 属本虚标实证。邪实以

“风”为主患, 但不单因风而动, 风挟热、痰、瘀等为病理因素^[33]。《素问·痿论》载: “肝主身之筋膜……肝气热……筋膜干, 筋膜干则筋急而挛”。全国名中医、经方大家黄煌教授在临床治疗本病时认为, 风为阳邪, 风邪犯脑, 客于阳经, 则化火热, 在 PD 早中期火热化风为致病之要。热盛动风, 风盛侮脾土致痰生, 风火挟痰相搏, 阻滞经络, 日久成瘀。火热引动肝风, 风火相乘, 筋脉不能任持自主, 筋急风动, 使头面招摇, 手足颤动; 热盛风搏, 风动痰升, 并于经络, 筋脉失养, 致颈项、躯干、四肢拘急、强直不柔, 运动迟缓。热邪亢盛, 迫津外泄为汗; 热结里实, 火热内燔消灼津液致口干唇燥、心烦、面红耳赤; 邪热传于阳明, 热结津亏可使脘腹痞硬, 大便干结; 水气热结, 决渎失职, 于下焦则小便不利溺色黄赤。风火动摇, 当重以镇之。故在治疗早中期热盛动风证的 PD 患者选用风引汤清热泻火息风。风引汤出自张仲景《金匱要略》的经典名方“风引汤, 除热瘫痫”, 主治以“风动不宁”为特点的疾病^[34]。《金匱玉函经二注》赵良仁从运气学说阐述了风引汤所治之风是“火热而生”。本方诸石合用, 寒凉以清火, 辛凉以散风热, 共起重镇之用。桂枝祛风, 大黄泻火通腑, 合于五石, 直折风火之势, 使之下达。龙骨、牡蛎, 重镇潜阳; 大黄、桂枝同用, 内外合辙以祛

风火。共达清热泻火息风,重镇潜阳收敛之效。

PD的发病机制尚不完全清楚,目前认为是在遗传易患因素、环境风险因素共同作用下的一系列病理生理变化,包括 α -Syn聚集、线粒体功能障碍、氧化应激、溶酶体系统功能受损等^[6-7,10,35]。其中小胶质细胞的活化和其介导的神经炎症是PD发病的病理生理基础^[11]。PD中小胶质细胞的活化和错误折叠的 α -Syn有关^[36]。因此以小胶质细胞介导的神经炎症为靶点可能是治疗PD的有效策略之一。

在PD患者中, α -Syn异常聚集可诱导小胶质细胞活化及炎症反应,释放一系列神经毒性介质,如炎性细胞因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等)、活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)等^[8,11],导致DA能神经元的变性死亡。此外, α -Syn聚集可干扰细胞内线粒体功能、自噬-溶酶体途径使胞内环境稳态失衡,促进炎症小体激活^[6],进一步加速病理性 α -Syn聚集和播种形成恶性循环。随着研究的不断深入发现神经炎症及外周免疫系统在PD的发病过程中存在多种交互作用,小胶质细胞被多种外周来源物质激活,以外周T淋巴细胞为主的免疫反应可能是关键环节^[7,37]。同样尸检病理研究提示PD发病过程可能存在外周至中枢的播散过程^[37]。既往研究报道在PD患者血清中和脑脊液中炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均升高^[38]。hs-CRP是外周炎症的生物标志物。TLR4是一种免疫受体,与神经退行性疾病密切相关,在外周血中主要表达于单核细胞。TLR4感知病原体 and 损伤信号,激活炎症信号传导通路如NF- κ B、TAK1等信号通路^[15],触发下游促炎细胞因子释放,从而促进炎症和氧化应激,导致 α -Syn异常聚集,引起中枢神经系统炎症反应损伤神经元。另外,有证据表明炎症反应与PD非运动症状相关^[39],加重PD促进病情进展。故本研究选取IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP作为外周炎症反应生物学标志物,TLR4为免疫反应受体生物学标志物,从血清学角度探讨其表达水平以作初步探究,后续拟进一步进行动物实验验证。

本研究结果显示,风引汤协同西药治疗可显著改善PD患者临床症状,观察组患者中医证候积分、MDS-UPDRS、NMSS、PAC-SYM、PSQI、HAMA、HAMD评分均降低,并优于对照组,提示风引汤联合西药治疗能改善PD患者运动症状,并减轻PD患者便秘、睡眠障碍、焦虑、抑郁等非运动症状,观察组总有效率明显高于对照组。血清学标志物结果提示,与本组治疗前比较,治疗后两组患者血清

TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP水平显著降低,且观察组患者各指标改善显著优于对照组,同时两组患者在治疗前后,其血常规、肝肾功能检验等均没有异常,没有患者表现出明显的不良反应。提示中药风引汤能安全有效降低PD患者体内炎症因子水平,或可对PD的治疗起抗炎作用,或可通过降低患者体内TLR4受体的表达从而抑制下游血清炎症因子水平的释放,从而抑制炎症反应,保护神经元,延缓疾病进展。分析如下,①既往研究显示,炎症反应可加重PD患者神经元损伤,促进病情进展,导致非运动症状增加^[8,38]。本研究治疗后各组患者运动及非运动症状减轻,TLR4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗前下降,而观察组患者血清炎症水平较对照组明显下降,证实前文研究中所述炎症因子会加剧神经炎症反应,加速神经元的损伤,中枢神经系统与外周免疫系统之间存在异常的相互作用;②风引汤或可通过减少血清TLR4水平从而抑制下游的炎症反应,提示本方治疗PD可能的机制为减少患者体内TLR4的表达;③风引汤中含有丰富的无机元素镁可拮抗内源性钙通道,防止神经细胞凋亡及下调促炎因子水平。多项动物研究表明大黄酸、生石膏、甘草次酸等可通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B信号通路、TLR4/NF- κ B信号通路、AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路抑制促炎性小胶质细胞活化,激活抗炎型小胶质细胞等多种途径减轻黑质区炎症反应,保护神经^[16-17,40-41]。风引汤对PD的治疗作用主要通过降低细胞因子水平实现,后续拟进一步进行动物实验,完善病理学检测,阐明作用机制。

综上所述,本研究基于神经炎症及外周免疫反应在PD发展过程中的重要作用,探究风引汤对PD患者治疗的可能机制,证实风引汤协同西药治疗可显著改善早中期热盛动风证PD患者运动和非运动症状,安全性较高。其作用机制可能与调节细胞炎症因子水平有关。为中医药干预PD提供循证依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [2] KALIA L V, LANG A E. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.
- [3] CHURCH F C. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Biomolecules, 2021, 11

- (4):612.
- [4] CHEN Z, LI G, LIU J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2019.104700.
- [5] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: A forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neur*, 2019, doi: 10.1186/s40035-019-0162-z.
- [6] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403(10423):293-304.
- [7] 刘疏影,陈彪. 帕金森病外周免疫机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 55(10):1180-1184.
- LIU S Y, CHEN B. Research progress on the mechanism of peripheral immunity in Parkinson's disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 55(10):1180-1184.
- [8] LIU T W, CHEN C M, CHANG K H. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):741-748.
- [9] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):385-397.
- [10] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8):795-808.
- [11] 李海霞. 帕金森病患者中枢炎症与外周免疫关系初探[D]. 兰州:兰州大学, 2022.
- LI H X. Mechanism of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of Parkinson's disease: A review[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2022.
- [12] 尚小龙,王玉,徐陈陈,等. 中医药防治帕金森病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17):248-259.
- SHANG X L, WANG Y, XU C C, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of Parkinson's disease: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(17):248-259.
- [13] 袁灿兴,刘振国. 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.
- YUAN C X, LIU Z G. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of early stage Parkinson's disease(2021)[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2022, 56(1):1-6.
- [14] 程筱雨,毛成洁,刘春风. 帕金森病非运动症状的临床处理[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(10):802-806.
- CHENG X Y, MAO C J, LIU C F. Clinical management of non-motor symptoms of Parkinson disease[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2023, 43(10):802-806.
- [15] 王庆阁,刘飞祥,张运克. 医药调控TLR4/NF- κ B信号通路治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10):225-235.
- WANG Q G, LIU F X, ZHANG Y K. Traditional Chinese medicine in treatment of Parkinson's disease by regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(10):225-235.
- [16] 兰济乐,阮叶萍,尤丽艳,等. 风引汤体外抗氧化活性评价及无机元素的测定[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2):257-261.
- LAN J L, RUAN Y P, YOU L Y, et al. Evaluation of antioxidant activity *in vitro* and determination of inorganic elements of Fengyin decoction[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(2):257-261.
- [17] 时文凤,曹艳,曹国胜,等. 矿物药石膏的研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(7):1793-1796.
- SHI W F, CAO Y, CAO G S, et al. Progress in the study of the medicinal mineral gypsum[J]. *J Chin Med Mater*, 2021, 44(7):1793-1796.
- [18] 熊兴江.《金匱要略》“中风篇”防己地黄汤、风引汤方证及其在中风、神志疾病中的运用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3):602-607.
- XIONG X J. Fangji Dihuang decoction formula syndrome and Fengyin decoction[J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(3):602-607.
- [19] 程引,高文波,李培.《金匱要略》“中风三方”探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10):1361-1366.
- CHENG Y, GAO W B, LI P. Discussion on the "three formulas for stroke" in synopsis of the golden chamber[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(10):1361-1366.
- [20] 常美如,张静艺,骆守真,等. 黄煌辨体质分阶段治疗帕金森病经验[J]. 河南中医, 2024, 44(7):1049-1054.
- CHANG M R, ZHANG J Y, LUO S Z, et al. HUANG Huang's experience of treating Parkinson's disease using differentiation of physical constitution and staged treatment[J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2024, 44(7):1049-1054.
- [21] 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.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (fourth edition)[J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(12):973-986.
- [22] 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(试行)[J]. 山东中医药大学学报, 1992, 9(6):39-63.
- All-China Chinese Medical Association, Geriatrics Association. Diagnostic and efficacy evaluation criteria for tremor in the elderly in traditional Chinese medicine (study)[J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 1992, 9(6):39-63.
- [23] 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.
- LUO X D, LI Z, ZHU M L, et al. Traditional Chinese medicine expert consensus on diagnosis and treatment of Parkinson's disease(tremor and spasm disease)[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 62(23):2109-2116.
- [24] GOETZ C G, STEBBINS G T, CHMURA T A, et al. Teaching program for the movement disorder society-sponsored revision

- of the unified Parkinson's disease rating scale: (MDS-UPDRS) [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1190-1194.
- [25] 林昭, 赵虹, 陆征宇, 等. 帕金森病非运动症状评估量表的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2023, 16(5): 517-520.
LIN Z, ZHAO H, LU Z Y, et al. Research progress of non-motor symptom assessment scales for Parkinson's disease[J]. *Chin J New Clin Med*, 2023, 16(5): 517-520.
- [26] 王雁, 李馨, 李海燕, 等. 帕金森病非运动症状的量表介绍及评价[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(4): 314-316.
WANG Y, LI X, LI H Y, et al. Introduction and evaluation of scales for non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurol*, 2015, 28(4): 314-316.
- [27] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: A review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.
- [28] 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识写作组. 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识(2020) [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1): 6-12.
Writing Group of Consensus among Experts on the Integration of Chinese and Western Medicine for Autonomous Neurofunctional Disorders Induced by Parkinson's Disease. Consensus among experts on the integration of Chinese and western medicine for autonomous neurofunctional disorders induced by Parkinson's disease(2020) [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 37(1): 6-12.
- [29] HIRSCH E C, DEL STANDAERT D G. Ten unsolved questions about neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(1): 16-24.
- [30] 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.
WEI Y F, CHEN L, GAO Y J, et al. Evaluation on clinical effect of Zishen Yisui decoction as adjuvant therapy treating Parkinson's disease of marrow-reservoir deficiency type: With Parkinson's disease Chinese medicine quality of life scale[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 59(8): 672-676.
- [31] 林兆恒, 李小花, 秦颖, 等. 天丹通络胶囊治疗帕金森病非运动症状的疗效及对氧化应激、炎症反应指标的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(12): 2963-2967.
LIN Z H, LI X H, QING Y. Efficacy of Tiandan Tongluo capsule in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease and its effect on oxidative stress and inflammatory response indicators[J]. *J Chin Med Mater*, 2019, 42(12): 2963-2967.
- [32] 李智山, 王亚丽, 冯其美, 等. 王亚丽运用风药论治帕金森病经验[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(6): 855-858.
LI Z S, WANG Y L, FENG Q M, et al. Professor WANG Yali's experience in treating Parkinson's disease with wind medicine[J]. *China J Basic Med Tradit Chin Med*, 2020, 26(6): 855-858.
- [33] 史鑫鑫, 何建成, 符德玉, 等. 从“风、血、毒”探讨帕金森病的病机与治疗[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 121-124.
SHI X X, HE J C, FU D Y, et al. Discussion on pathogenesis and treatment of Parkinson's disease from "wind, blood, toxin" [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 40(3): 121-124.
- [34] 文晖. 风引汤治风有特效[J]. *中医临床研究*, 2011, 3(8): 64.
WEN H. Fengyin decoction is effective in the treatment of wind [J]. *Clin J Chin Med*, 2011, 3(8): 64.
- [35] 肖琪, 樊慧杰, 李艳荣, 等. 帕金森病发病机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8): 983-992.
XIAO Q, FAN H J, LI Y R, et al. Research progress on the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Med J Chin PLA*, 2023, 48(8): 983-992.
- [36] BARTELS T, DE SCHEPPER S, HONG S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Science*, 2020, 370(6512): 66-69.
- [37] BRAAK H, DEL TREDICI K, RÜB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.
- [38] FUZZATI-ARMENTERO M T, CERRI S, BLANDINI F. Peripheral-central neuroimmune crosstalk in Parkinson's disease: What do patients and animal models tell us? [J]. *Front Neurol*, 2019, doi: 10. 3389/fneur. 2019. 00232.
- [39] 吴梦琦, 时鹏, 李倩倩, 等. 外周血炎症因子 IL-10、IL-32 与帕金森病认知功能障碍及非运动症状的相关性[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(8): 1325-1327, 1363.
WU M Q, SHI P, LI Q Q, et al. Correlation between peripheral inflammatory cytokines IL-10 and IL-32 and cognitive dysfunction and non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Chin J Gen Pract*, 2024, 22(8): 1325-1327, 1363.
- [40] 刘翼骁, 韩欣园, 肖依彤, 等. 甘草次酸及其衍生物在神经退行性疾病中的防治作用研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(7): 923-932.
LIU Y X, HAN X Y, XIAO Y T, et al. Advancements in research on the preventive and curative roles of glycyrrhetic acid and its derivatives in neurodegenerative disease[J]. *Acta Lab Animal Sci Sin*, 2024, 32(7): 923-932.
- [41] 刘蔚, 曹俊岭, 荆志伟, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森病伴发抑郁模型大鼠的神经保护作用及对 AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(8): 21-29.
LIU W, CAO J L, JING Z W, et al. Neuroprotective effect of Chaihu Jia Longgu Muli decoction on Parkinson's disease with depression model rats and its mechanism based on AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(8): 21-29.

[责任编辑 张丰丰]