

# 大定风珠加减联合西药治疗伴发疼痛的 帕金森患者疗效及作用机制

刘辉, 刘美香, 耿海威, 马丽丽\*  
(开封市中心医院, 河南 开封 475000)

**[摘要]** **目的:**探讨大定风珠加减联合西药治疗伴发疼痛的肝肾阴虚型帕金森(PD)患者的疗效及其作用机制。**方法:**选择伴发疼痛症状的肝肾阴虚型帕金森患者96例,随机分为对照组和观察组,各42例,均给予多巴丝肼片治疗,对照组给予复方海蛇胶囊治疗,观察组给予大定风珠加减治疗,连续治疗4周。比较2组患者的临床疗效、运动症状、生活质量、情感状态、精神状态及认知状况、腓总神经的传导速度(MCV),潜伏期(LP),波幅(Amp),血浆同型半胱氨酸(Hcy)及氧化应激相关指标及重组人帕金森病蛋白7(PARK7)和神经营养因子-3(NT-3)水平的变化。**结果:**观察组治疗总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者运动症状明显优于本组治疗前及对照组( $P < 0.05$ )。观察组的视觉模拟评分法(VAS),帕金森患者的生活质量问卷(PDQ-39)及帕金森氏病综合评分量表(UPDRS)评分均明显低于本组治疗前及对照组( $P < 0.05$ )。观察组Hcy和氧化应激指标水平明显低于治疗前及对照组( $P < 0.05$ )。观察组抗氧化指标水平,Amp及MCV水平明显高于本组治疗前及对照组( $P < 0.05$ ),而LP水平明显低于本组治疗前及对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组血清PARK7明显低于治疗前及对照组,NT-3水平明显高于本组治疗前及对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**大定风珠加减联合西药治疗伴发疼痛的帕金森病患者可明显改善患者的疼痛症状,修复神经功能,提高生活质量,其机制可能与抑制患者过度的氧化应激状态有关。

**[关键词]** 大定风珠加减; 帕金森病; 疼痛; 疗效; 氧化应激; 神经传导

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0183-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181125

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180316.1409.003.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-16 17:15

## Effect of Modified Da Dingfengzhu Therapy Combined with Western Medicine and Its Mechanism in Patients with Parkinson's Disease with Pain

LIU Hui, LIU Mei-xiang, GENG Hai-wei, MA Li-li\*  
(Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy and mechanism of modified Da Dingfengzhu therapy combined with western medicine in the treatment of patients with Yin deficiency in liver and kidney type Parkinson's disease (PD) with pain. **Method:** The 96 patients with Yin deficiency in liver and kidney type PD with pain were randomly divided into control group and experimental group, 48 cases in each group. All patients were given with dopasil hydrazine tablets treatment. On the basis of the treatment, the control group also received compound sea cucumber capsule, while the experimental group received modified Da Dingfengzhu therapy for 4 weeks. The clinical efficacy, motor symptoms, quality of life, emotional status, mental status and cognitive status, the plasma homocysteine (Hcy) and oxidative stress related indicators, motor nerve conduction velocity (MCV), latency (LP) and amplitude (Amp) of the common peroneal nerve, the levels of recombinant human Parkinson's disease protein 7 (PARK7) and neurotrophic factor-3 (NT-3) before and after treatment were compared between two

**[收稿日期]** 20170918(007)

**[基金项目]** 新乡医学院博士科研启动基金项目(XYBSKYZZ201501)

**[第一作者]** 刘辉, 硕士, 主治医师, 从事帕金森病诊治方面的研究, E-mail: liuxy@sina.com

**[通信作者]** \* 马丽丽, 主任医师, 从事帕金森病诊治方面的研究, E-mail: liuxy@sina.com

groups. **Result:** The total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the motor symptoms in experimental group were significantly better than those before treatment and control group ( $P < 0.05$ ). The visual analogue scale (VAS) score, 39-item PD Questionnaire (PDQ-39) and unified PD rating scale (UPDRS) scores in the experimental group were significantly lower than those before treatment and control group ( $P < 0.05$ ). The levels of Hcy and oxidative stress in experimental group were significantly lower than those before treatment and those in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of antioxidant, Amp and MCV in the experimental group were significantly higher while the LP level was significantly lower than those in control group and those before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the level of serum PARK7 in the experimental group was significantly lower and the level of NT-3 was significantly higher than that before treatment and that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Da Dingfengzhu therapy combined with western medicine can significantly improve the pain, repair nerve function, and improve the quality of life for patients in the treatment of PD with pain, and its mechanism may be related with the inhibition of excessive oxidative stress in patients.

**[Key words]** modified Da Dingfengzhu; Parkinson's disease; pain; curative effect; oxidative stress; nerve conduction

帕金森(PD)是中老年人常见的神经系统变性疾病,病情进展缓慢,以姿势步态障碍、肌强直、运动迟缓以及静止性震颤为主要的运动症状临床表现<sup>[1]</sup>,同时还伴有疼痛、麻木、嗅觉减退、认知功能障碍、睡眠障碍、便秘以及抑郁等非运动症状<sup>[2]</sup>,其中疼痛、麻木等感觉异常的出现多视为疾病加重<sup>[3]</sup>。研究报道,约 30%~50%的 PD 患者可伴发疼痛症状,包括骨骼肌疼痛、运动障碍相关性疼痛、神经根性痛、中枢性疼痛等表现<sup>[4]</sup>,PD 疼痛产生的机制复杂,与氧化应激、年龄老化、环境因素以及遗传因素等多种因素有关<sup>[5]</sup>,其中氧化/抗氧化的失衡在其发病机制中占重要方面<sup>[6]</sup>,PD 患者机体产生过多的活性氧自由基、活性氮自由基,导致细胞氧化/抗氧化失衡,引起周围神经损伤而出现感觉异常<sup>[7]</sup>。目前,对于帕金森患者的疼痛症状尚无有效治疗手段。虽然左旋多巴是目前 PD 治疗的金标准<sup>[8]</sup>,可有效改善 PD 患者的运动症状,却无法缓解疼痛等非运动症状<sup>[9-10]</sup>,且不良反应较多,严重影响了患者的生活质量。目前对 PD 的非运动症状尚缺少有效治疗。如何采取有效方法控制 PD 患者所伴发的疼痛症状对于改善 PD 病情、提高患者生活质量具有重要临床意义。近年来研究表明中医药可改善 PD 症状,并有较好的神经细胞保护作用。PD 在中医学辨病属“颤证”范畴,本课题组经多年临床诊治 PD 经验认为,伴发疼痛的 PD 患者多属“颤证”肝肾阴虚型。经典方剂大定风珠出自《温病条辨》,具有补益肝肾、熄风止颤、通络止痛之功效。开封市中心医院神经内科在 2014 年以大定风珠加减治疗伴

发疼痛 PD 肝肾阴虚型患者,疗效较好,本研究通过观察大定风珠加减联合西药治疗伴发疼痛的肝肾阴虚型 PD 患者氧化应激指标的影响,旨在为中西药联合治疗 PD 提供临床依据及机制探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取开封市中心医院 2014 年 2 月至 2016 年 10 月收治的伴发疼痛的 PD 患者 96 例,所有患者均符合 PD 的诊断标准,且伴有慢性疼痛,中医辨证归属于颤证,肝肾阴虚型。采用随机数字表法将 96 例患者随机分为观察组和对照组,各 48 例。观察组男 25 例,女 23 例;年龄 59~75 岁,平均年龄(66.58±6.52)岁;病程 1~17 年,平均(7.5±4.1)年。对照组男 26 例,女 22 例;年龄 57~77 岁,平均年龄(66.84±6.25)岁;病程 1.5~16 年,平均(6.9±4.7)年。本研究患者均顺利完成研究过程,无脱落病例。两组患者在年龄、性别及病程等一般资料方面相比较,差异无统计学意义。本研究经开封市中心医院医学伦理委员会同意,编号(2014)伦审第 017 号。

**1.2 诊断标准** ①西医诊断标准参照《帕金森病治疗指南(第三版)》<sup>[11]</sup>中关于 PD 的诊断标准,左旋多巴治疗有效,使用数年后出现运动障碍和症状波动;伴运动减少、强直和静止性震颤 2 项及以上者。且合并慢性疼痛症状,慢性疼痛的诊断符合国际疼痛协会关于慢性疼痛的定义,且疼痛持续超过 3 个月,且目前仍然存在。②中医诊断标准,参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>中关于“颤证”的诊断标准,辨证为肝肾阴虚型,其主证为头或肢体颤

振,少动,肢体拘谨,颈背僵直,头身痛;次证为表情呆板,头胸前倾,言语蹇涩,上肢协调不能,口角流涎,智力减退或精神障碍,形体消瘦,头晕耳鸣,失眠多梦,盗汗,腰酸腿笨,大便秘结,小便频数;舌体瘦小,舌红少苔,苔或微黄,脉弦细或弦数。

**1.3 纳入标准** ①年龄 55~75 岁;②所有患者均符合上述西医和中医诊断标准;③经 MRI 或 CT 确诊;④临床资料完整;⑤均取得患者知情同意,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①经 MRI 或 CT 确诊为帕金森叠加综合征、继发性帕金森综合征等疾病患者其他帕金森综合征诊断标准者;②患有糖尿病、外周神经系统疾病等影响外周神经感觉的疾病患者;③合并恶性肿瘤、外伤等其他易引起慢性疼痛的疾病患者;④伴有严重的抑郁、焦虑症状或存在精神障碍病史者;⑤因骨折、胆囊炎、阑尾炎等引起的急性疼痛或疼痛时间 < 3 个月的患者。

**1.5 治疗方法** 参照帕金森病诊疗指南<sup>[13]</sup>,所有患者均给予多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H10930198)治疗,初始剂量 62.5 mg/次,2 次/d,逐渐增加至 250 mg/次,3 次/d。在此治疗基础上,对照组给予复方海蛇胶囊(浙江杭康海洋生物药业有限公司,国药准字 Z20000130),3 粒/次,每日 3 次。观察组给予大定风珠加减治疗,药物组成:白芍 15 g,阿胶<sup>(烊化)</sup> 10 g,龟甲<sup>(先煎)</sup> 15 g,地黄 18 g,鳖甲<sup>(先煎)</sup> 15 g,火麻仁 10 g,五味子 10 g,麦冬<sup>(先煎)</sup> 12 g,甘草 6 g,羚羊角粉<sup>(开水冲服)</sup> 2 g,黄芪 20 g,川芎 10 g,鸡血藤 15 g,当归 10 g,全蝎、僵蚕、地龙各 6 g,本研究所用中药材均由开封市中心医院药学部提供,并由李勇副主任中药师鉴定为正品,上述药物以水浸泡 1 h,煎取药液约 300 mL,早晚分 2 次服用每日 1 剂。两组均连续治疗 4 周。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 临床疗效** 采用帕金森病综合评定量表(UPDRS)<sup>[13]</sup>进行疗效判定,若 UPDRS 下降率在 50% 及以上为治愈;UPDRS 下降率在 20%~49% 为显效;UPDRS 下降率在 1%~19% 为有效;UPDRS 下降率在 1% 以下为无效。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

**1.6.2 运动症状改善情况** 采用 UPDRS 进行运动症状的评估,主要包含中轴症状、运动迟缓、强直和震颤,评分越低,运动症状改善情况越好。

**1.6.3 生活质量评估** 采用 39 项帕金森病调查表(PDQ-39)<sup>[14]</sup>评价患者的日常生活质量改善情况,

评分越低,生活质量越好。

**1.6.4 情感状况和认知状况评估** 分别采用焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)<sup>[15]</sup>对患者的情感状况进行评价,采用精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[16]</sup>对患者的认知状况进行评价。SAS 及 SDS 评分越低,MMSE 和 MoCA 评分越高,表示情感和认知状况越好。

**1.6.5 疼痛缓解情况** 采用视觉模拟评分法(VAS)<sup>[17]</sup>对患者疼痛情况进行评估,总分共 100 分,分值越大,提示疼痛程度越严重。

**1.6.6 神经电生理指标检测** 采用肌电诱发电位仪检测并比较 2 组患者的腓总神经传导速度(MCV),潜伏期(LP)及波幅(Amp)的变化。应用本院丹麦 Medtronic 肌电诱发电位仪进行检测,室温 22~25 ℃,皮温 34~36 ℃,环境安静。在足背踝关节刺激,伸趾总肌记录。

**1.6.7 同型半胱氨酸(Hcy)水平和氧化应激水平检测** 分别于治疗前后抽取患者清晨空腹外周静脉血 2 mL,离心后取血清于 -80 ℃ 冰箱内待测,Hcy 水平采用日本 Olympus 全自动生物化学分析仪进行检测,采用酶标仪测定脂质过氧化氢(LHP),过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),晚期蛋白氧化产物(AOPP),丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶 T(SODT),超氧化物歧化酶 Mn(SODMn),超氧化物歧化酶 Cu-Zn(SOD Cu-Zn),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX),总抗氧化能力(T-AOC),过氧化氢酶(CAT)。试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司,批号分别为 140901,140711,130712,140112,141211,131207,140114,140918,131108,141121。

**1.6.8 重组人帕金森病蛋白 7(PARK7)和神经营养因子-3(NT-3)水平检测** 采用酶联免疫法检测并比较两组患者治疗前后 PARK7-7 和 NT-3 的水平。试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司,批号分别为 140322,140326。

**1.6.9 安全性评价及不良反应** 定期检测患者的血常规、肝肾功、尿常规等。比较两组治疗过程中的不良反应。

**1.7 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料用 % 表示,采用  $\chi^2$  检验,*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后疗效比较** 观察组治疗总有

效率为 89.58%，明显高于对照组的 68.75% ( $\chi^2 = 6.316, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗总有效率比较

**Table 1 Comparison of total effective rates between two groups**

例 (%)					
组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照	10(20.83)	16(33.33)	7(14.58)	15(31.25)	33(68.75)
观察	15(31.25)	20(41.67)	8(16.67)	5(10.42)	43(89.58) <sup>1)</sup>

注：与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后运动症状比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

**Table 2 Comparison of motor symptoms between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )**

组别	时间	UPDRS 运动评估	中轴症状	运动迟缓	强直	震颤
对照	治疗前	44.36 ± 9.62	6.84 ± 2.60	13.32 ± 7.02	10.98 ± 3.49	7.48 ± 4.30
	治疗后	23.55 ± 10.58 <sup>1)</sup>	4.51 ± 2.62 <sup>1)</sup>	8.02 ± 5.47 <sup>1)</sup>	5.62 ± 3.82 <sup>1)</sup>	3.55 ± 3.18 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	44.71 ± 9.58	6.74 ± 2.53	13.54 ± 6.99	10.79 ± 3.53	7.50 ± 4.40
	治疗后	15.47 ± 11.62 <sup>1,2)</sup>	2.79 ± 1.39 <sup>1,2)</sup>	5.06 ± 4.22 <sup>1,2)</sup>	3.38 ± 2.51 <sup>1,2)</sup>	1.59 ± 2.20 <sup>1,2)</sup>

注：与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$  (表 3 ~ 8 同)。

表 3 两组患者治疗前后 VAS 评分和生活质量评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

**Table 3 Comparison of VAS score and quality of life score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )**

组别	VAS		PDQ-39	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64.5 ± 17.9	57.1 ± 15.1 <sup>1)</sup>	48.25 ± 8.75	45.15 ± 6.29 <sup>1)</sup>
观察	65.2 ± 18.3	48.2 ± 15.5 <sup>1,2)</sup>	48.86 ± 8.11	42.55 ± 6.02 <sup>1,2)</sup>

## 2.4 两组患者情感状态和认知状况比较 与本组

表 4 两组患者情感状态和认知状况评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

**Table 4 Comparison of emotional status and cognitive status score between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )**

组别	SAS		SDA		MMSE		MoCA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56.9 ± 5.6	51.2 ± 4.9 <sup>1)</sup>	57.4 ± 6.7	51.6 ± 5.7 <sup>1)</sup>	20.23 ± 1.61	24.02 ± 2.35 <sup>1)</sup>	21.5 ± 3.6	25.9 ± 4.2 <sup>1)</sup>
观察	57.1 ± 6.3	43.2 ± 5.5 <sup>1,2)</sup>	56.5 ± 7.1	42.1 ± 4.4 <sup>1,2)</sup>	20.32 ± 2.01	28.15 ± 2.51 <sup>1,2)</sup>	20.8 ± 4.1	28.1 ± 5.3 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者 Hcy 和氧化应激指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

**Table 5 Comparison of Hcy and oxidative stress indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )**

组别	时间	Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	MDA/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	AOPP/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	LHP/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	18.89 ± 2.55	2.20 ± 0.30	35.58 ± 4.21	94.30 ± 10.25	510.33 ± 55.98
	治疗后	8.51 ± 0.93 <sup>1)</sup>	1.90 ± 0.22 <sup>1)</sup>	17.60 ± 2.01 <sup>1)</sup>	40.59 ± 5.02 <sup>1)</sup>	350.66 ± 45.12 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	19.22 ± 3.14	2.17 ± 0.45	36.09 ± 4.43	93.98 ± 11.23	532.87 ± 51.22
	治疗后	6.97 ± 0.56 <sup>1,2)</sup>	1.57 ± 0.18 <sup>1,2)</sup>	14.58 ± 2.13 <sup>1,2)</sup>	30.99 ± 4.56 <sup>1,2)</sup>	345.79 ± 41.22 <sup>1,2)</sup>

2.2 两组患者治疗前后运动症状比较 与本组治疗前比较,两组的各项运动症状评分均明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组的各项运动症状评分均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 VAS 评分和生活质量评分比较 与本组治疗前比较,两组治疗后的 VAS 评分和 PDQ-39 评分均明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,观察组的 VAS 评分和 PDQ-39 评分均降低更加明显 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

治疗前比较,两组治疗后的 SAS,SDA 评分明显降低,MMSE 和 MoCA 评分均明显升高 ( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,观察组的 SAS,SDA 评分降低更加明显,MMSE 和 MoCA 评分升高更加明显 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 两组患者血 Hcy 和氧化应激指标水平比较 与本组治疗前比较,两组治疗后的 Hcy 和氧化应激指标水平均明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,观察组的 Hcy 和氧化应激指标水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.6 两组患者抗氧化指标水平比较** 与本组治疗前比较,两组治疗后的抗氧化指标水平均明显升高

( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,观察组的抗氧化指标水平明显升高( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者抗氧化指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 6 Comparison of antioxidant indices between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

U·L<sup>-1</sup>

组别	时间	CAT	T-AOC	GSH-PX	SOD Cu-Zn	SODMn	SODT
对照	治疗前	2.91 ± 0.33	14.92 ± 2.31	47.09 ± 6.24	57.88 ± 6.31	17.52 ± 2.28	57.09 ± 9.81
	治疗后	4.55 ± 0.47 <sup>1)</sup>	16.15 ± 1.82 <sup>1)</sup>	66.89 ± 7.10 <sup>1)</sup>	71.50 ± 6.11 <sup>1)</sup>	29.12 ± 4.66 <sup>1)</sup>	73.45 ± 5.58 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	3.01 ± 0.42	15.09 ± 2.33	46.19 ± 6.88	59.13 ± 7.24	17.86 ± 2.65	58.91 ± 8.07
	治疗后	6.96 ± 0.58 <sup>1,2)</sup>	19.82 ± 2.71 <sup>1,2)</sup>	78.92 ± 6.20 <sup>1,2)</sup>	83.80 ± 8.69 <sup>1,2)</sup>	40.58 ± 4.90 <sup>1,2)</sup>	94.51 ± 4.02 <sup>1,2)</sup>

**2.7 两组患者神经电生理检测比较** 与本组治疗前比较,两组治疗后的 Amp 及 MCV 水平均明显升高,LP 水平明显降低( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,观察组的 Amp 及 MCV 水平更高,LP 水平更低( $P < 0.05$ )。见表 7。

率为 8.3% (4/48)。两组之间的不良反应发生率差异无统计学意义。

表 7 两组患者神经电生理检测比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 7 Comparison of electrophysiological examination between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	Amp/mV	LP/ms	MCV/m·s <sup>-1</sup>
对照	治疗前	6.75 ± 0.76	5.23 ± 0.52	39.40 ± 5.21
	治疗后	8.71 ± 1.34 <sup>1)</sup>	3.99 ± 0.40 <sup>1)</sup>	47.80 ± 6.15 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	6.68 ± 0.76	5.16 ± 0.57	39.40 ± 5.21
	治疗后	9.93 ± 1.26 <sup>1,2)</sup>	2.97 ± 0.33 <sup>1,2)</sup>	60.40 ± 5.21 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

研究显示,约半数的 PD 患者可伴发疼痛症状,且部分患者的疼痛的出现早于运动症状,且症状较为剧烈,另有研究报道,伴有慢性疼痛的 PD 患者的运动症状、焦虑抑郁情绪均较不伴有疼痛的 PD 患者重,且随着年龄的增长,PD 相关疼痛症状的发病率也有增高趋势,严重影响患者的生活质量<sup>[18]</sup>。目前国内针对老年帕金森患者疼痛的研究和治疗报道较少。研究显示,PD 伴发的疼痛症状也存在着类似于 PD 运动症状的波动性特征,通过大剂量多巴胺可在一定时期缓解与某些和肌肉强直相关的疼痛症状<sup>[19]</sup>,但随着用药时间的延长,患者逐渐产生耐药,即使应用了足量的美多巴,仍可出现持续性的疼痛,而随之而来的睡眠障碍、焦虑抑郁情绪严重影响患者的生活质量。

**2.8 两组患者血清 PARK7 及 NGF 水平比较** 与本组治疗前比较,两组治疗后的 PARK7 水平明显下降,NGF 水平明显升高( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,观察组的 PARK7 水平更低,NGF 水平更高( $P < 0.05$ )。见表 8。

目前对于伴发疼痛的 PD 患者的治疗尚缺乏系统的随机对照研究。研究显示,仅 1.4% 左右的患者接受阿片类止痛药治疗,但随着病情的加重,疗效并不理想。而控制 PD 症状的美多巴等药物,仅起到替代治疗的作用,通过补充脑内缺乏的多巴胺神经递质,起初效果明显,可以有效控制患者临床症状,但长期服用会导致异动症和症状波动等副作用,而手术治疗受限较多,且手术创伤大和副作用均较大,不利于患者术后恢复。因此,寻找一种能有效改善患者临床症状,提高患者生活质量的药物尤为重要。左旋多巴是治疗 PD 的首选药物,可有效改善 PD 患者的运动症状,但在减轻患者的疼痛症状方面并不显著,本研究课题组多年临床经验发现,伴发疼痛的 PD 患者在中医辨证中多属于肝肾阴虚型,因此,运用中医辨证治疗该类型患者可能具有良好的疗效。

表 8 两组患者血清 PARK7 及 NT-3 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 8 Comparison of serum PARK7 and NT-3 levels between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	PARK7/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	NT-3/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	35.79 ± 4.31	19.44 ± 5.42
	治疗后	23.91 ± 2.73 <sup>1)</sup>	26.57 ± 6.09 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	36.66 ± 4.16	19.65 ± 4.11
	治疗后	13.21 ± 1.35 <sup>1,2)</sup>	35.45 ± 6.05 <sup>1,2)</sup>

**2.9 不良反应及安全性评价** 治疗过程中,所有患者均能得到随访,无严重不良反应。对照组患者出现嗜睡 2 例,体位性低血压 3 例,视幻觉 2 例,不良反应发生率为 14.6% (7/48),观察组出现嗜睡 1 例,体位性低血压 2 例,视幻觉 1 例,不良反应发生

PD 可归属于中医学的“颤证”范畴。其病位在肝,根于肾。肝主藏血,喜调达舒畅,主一身之筋,由于患者年老体弱、情绪抑郁、饮食失节、劳倦内伤,导致阴血不足,肝肾亏虚,阴虚不能制约阳,虚阳浮于外,则虚风内动,筋脉失养,发为震颤,肌肉强直,阴血不能荣筋,气血运行失调,不荣则痛,日久气血运行不畅,气滞血瘀,不通则痛,出现疼痛症状。因此,肝肾阴虚,虚风内动,瘀血阻络是本病病机的关键。治疗应以养血滋阴,补益肝肾,熄风止颤,通络定通为治疗原则。大定风珠加减中地黄、阿胶滋阴养血、柔筋熄风,为君药;白芍、麦冬、五味子滋阴柔肝,黄芪益气养血,为臣药;同时,佐以龟甲、鳖甲及牡蛎滋阴潜阳,重镇熄风,麻仁阴润燥而补虚,全蝎、僵蚕、地龙通络止痛、熄风止颤;川芎、鸡血藤、当归活血通络止痛,炙甘草调和诸药。诸药合用共奏补益肝肾、熄风止颤、通络止痛之功效。本研究结果显示,对照组治疗总有效率明显低于观察组,治疗后两组运动症状、生活质量、情感和认知状况均有改善,且观察组改善情况明显优于对照组。大定风珠加减联合西药能有效缓解 PD 患者的运动症状,减轻疼痛症状,改善焦虑抑郁情绪,提高生活质量,疗效确切。

目前,伴发疼痛的 PD 的具体发病机制尚不明确。研究显示,PD 患者多存在外周神经功能的损害,且伴有疼痛的 PD 患者的痛觉耐受阈值明显低于不伴疼痛的 PD 患者,提示周围神经的炎性损伤可能参与了帕金森病相关疼痛的发生。同时,多数学者认为氧化应激反应可能是帕金森病发生周围神经炎性损伤的关键环节。研究报道称 PD 患者体内存在着氧化应激反应的过度激活,表现为 SODT, SODCu-Zn, SODMn, GSH-PX, CAT 等抗氧化因子表达的减少,总抗氧化能力水平降低<sup>[20]</sup>,而氧化因子 MDA, LHP, AOPP 水平表达增高,提示患者体内存在着抗氧化功能降低,氧化产物及氧自由基大量蓄积的情况,氧化应激功能紊乱,上述产物的蓄积可直接造成多巴胺能神经元变性,造成周围神经的炎性损伤。同时,研究还显示,PD 患者存在高 Hcy 血症<sup>[20]</sup>。Hcy 是参与人体能量代谢及甲基化反应的重要物质,若其表达增高,可造成神经退行性疾病的发生。另外,高 Hcy 状态可刺激氧自由基的生成,促进神经毒性物质的产生,导致线粒体功能障碍,从而形成恶性循环,加重周围神经的损伤。本研究结果显示,观察组治疗后的 Hcy 和氧化应激指标水平明显低于治疗前及对照组,而抗氧化指标水平明显高于治疗前及对照组,提示大定风珠加减可有效

改善患者过度的氧化应激状态,减轻神经的炎性损伤,有效促进神经功能的恢复,改善患者疼痛症状。

PARK7 是帕金森病早期氧化应激反应的重要炎性因子<sup>[21]</sup>,具有抗氧化应激反应及蛋白水解酶的作用。NT-3 具有降低由自由基兴奋性,提高自由基代谢能力,改善局部缺血引起的神经损伤,从而促进神经元细胞发育及分化,改善脑神经元细胞活性的作用<sup>[22-24]</sup>。PARK7 和 NT-3 是反映 PD 患者神经炎性损伤的重要标志物。本研究结果显示,观察组治疗后血清 PARK7 明显低于治疗前及对照组,NT-3 水平明显高于治疗前及对照组,进一步证实了大定风珠加减对患者过度的氧化应激状态的改善作用,可通过降低 PARK7 水平,升高 NT-3 水平来减轻氧化应激反应所造成的神经生理病理的炎性损伤,修复神经功能,提高疗效。

综上所述,大定风珠加减联合西药治疗帕金森病具有良好的临床应用价值,值得推广应用。但由于本研究尚属初步研究阶段,选取了大量的氧化应激指标进行观察,但未对各种指标间的具体关系作出具体研究和探讨,在下一步的研究中拟通过动物实验对大定风珠加减的具体抗氧化作用信号通路及机制进行具体探讨。

#### [参考文献]

- [1] 李桂花,林晓静,杨建波,等. 盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(18):5053-5054.
- [2] 何小明,吴靖,常雨英,等. 腔隙性脑梗死与轻度帕金森样体征、血管性帕金森综合征的相关性分析[J]. 华中科技大学学报:医学版,2015,44(2):209-212.
- [3] Cury R G, Galhardoni R, Fonoff E T, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms [J]. Eur J Pain,2016,20(2):151-165.
- [4] 杨建波,林晓静,孙薇,等. 慢性疼痛对帕金森患者睡眠质量影响的临床研究[J]. 重庆医学,2015,44(11):1499-1500,1504.
- [5] 张丽,张连峰.  $\alpha$ -Synuclein 致病机制和转基因帕金森疾病模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(11):63-67.
- [6] YAN M H, WANG X, ZHU X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 62(9):90-101.
- [7] 梅雨晴,黄译腺,恽文伟. 同型半胱氨酸与帕金森病相关性研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2014,27

- (1):72-73.
- [ 8 ] 吕荣祥. 美多巴联合普拉克索治疗帕金森病的有效性及安全性研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(3):154-155, 159.
- [ 9 ] 吴艳, 杜娟. 美多巴联合恩他卡朋对帕金森患者抗氧化应激的研究[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(1):6-8, 38.
- [10] 陈志霞, 周士华. 情感智能干预对帕金森患者心理及生活质量的影响[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(26):255-256.
- [11] 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.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:91-94.
- [13] 佚名. 帕金森病诊疗指南[J]. 中国临床医生, 2010, 38(2):77-79.
- [14] 高国栋. 帕金森病的内科治疗[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2004:51-59, 136-143.
- [15] 桂小红. 39项帕金森病调查表中文版(中国大陆)的信度和效度研究[D]. 杭州:浙江大学, 2010.
- [16] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1998:39-42.
- [17] 孙云闯, 秦斌. 中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(2):91-93, 97.
- [18] 高万露, 汪小海. 患者疼痛评分法的术前选择及术后疼痛评估的效果分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23):3892-3894.
- [19] 陈怡. 帕金森患者疼痛及感觉功能的纤维选择性的定量测定[D]. 苏州:苏州大学, 2015.
- [20] 郑玉敏. 帕金森患者疼痛的临床治疗效果观察[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(12):23-24.
- [21] 顾卫霞, 庄志清, 王漠兰, 等. 帕金森患者血清同型半胱氨酸代谢、氧化应激程度与周围神经损害的相关性[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21):2625-2628.
- [22] 刘丹荣, 胡伟, 尤志珺, 等. 丁苯酞软胶囊改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的效果及其对相关因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4):351-354.
- [23] 刘明, 刘杨, 邓颖, 等. 蓝布正提取物对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 NT-3, BDNF 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17):154-158.
- [24] 张厚亮. 微囊化猪虹膜色素上皮细胞纹状体移植治疗帕金森病大鼠的实验研究[D]. 上海:复旦大学, 2007.

[责任编辑 张丰丰]