

# 定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗 帕金森病的随机对照观察

黄宗文, 袁勇\*, 宫爱民, 邱龙  
(海南医学院第一附属医院, 海口 570102)

**[摘要]** **目的:**观察定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗肝肾阴虚证帕金森病(PD)的疗效,探讨其可能的作用机制。**方法:**纳入PD患者82例,按随机数字表法分为对照组和治疗组各41例。两组患者均口服多巴丝肼片,0.125 g/次,3次/d。对照组采取醒脑开窍针刺法,1次/d,6次/周。治疗组在对照组治疗的基础上内服定振丸加减治疗,1剂/d。两组连续治疗8周。比较两组颤证功能障碍、肝肾阴虚证症状、帕金森病评定量表(UPDRS),帕金森非运动症状筛查问卷(NMSQuest)评分,帕金森非运动症状评价量表(NMSS)以及临床疗效比较。检测两组血清B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax),细胞色素-C(CytC)以及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-9,Caspase-3,Caspase-6水平比较。**结果:**治疗后,治疗组患者颤证功能障碍、肝肾阴虚证症状以及UPDRS-I,UPDRS-II和UPDRS-III评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后NMSQuest和NMSS评分均明显降低( $P < 0.01$ );治疗组的总有效率为87.8%,显著高于对照组总有效率65.85%( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组患者血清Bcl-2水平显著高于对照组,Bax,CytC及Caspase-9,Caspase-3,Caspase-6水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**在西医治疗的基础上,定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗PD肝肾阴虚证有明显效果,能调节患者体内Bcl-2,Bax,CytC水平,抑制Caspase-9,Caspase-3,Caspase-6水平的表达,从而发挥治疗作用。

**[关键词]** 定振丸;醒脑开窍针刺法;帕金森病;肝肾阴虚证

**[中图分类号]** R24;R25;R289;R246;R246.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0190-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181333

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.1319.021.html>

**[网络出版时间]** 2018-04-12 16:31

## Randomized Control Trial of Modified Dingzhenwan Combined with Acupuncture Method of Consciousness Restoration and Resuscitation in Treating with Patients Parkinson's Disease

HUANG Zong-wen, YUAN Yong\*, GONG Ai-min, QIU Long

(The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the efficacy of modified Dingzhenwan combined with acupuncture method of consciousness restoration and resuscitation in treating patients with Parkinson's disease (PD), and investigate its possible mechanism. **Method:** Eighty-two patients with PD were chosen and randomly divided into control group (41 cases) and treatment group (41 cases) referring to random number table. Both groups orally took levodopa/benserazide dispersible tablet, 0.125 g/time, *tid*. The patients in control group were additionally treated with acupuncture method of consciousness restoration and resuscitation, 1 time/day and 6 times/week. On basis of the treatment in control group, the patients in treatment group were additionally treated with Dingzhenwan, 1 dose/day and *bid*. Both groups were treated for 8 weeks. Then the scores of dysfunction of tremor syndrome, symptoms of liver and kidney Yin deficiency syndrome, the Unified PD Rating Scale (UPDRS), non-motor

**[收稿日期]** 20171220(147)

**[基金项目]** 海南省自然科学基金项目(814300)

**[第一作者]** 黄宗文,硕士,主治医师,从事中医内科临床工作,E-mail:309433489@qq.com

**[通信作者]** \*袁勇,硕士,副主任医师,从事中西医结合临床工作,E-mail:2354201085@qq.com

symptoms questionnaire for Parkinson's disease (NMSQuest), Parkinson's non-motor symptom rating scale (NMSS) and clinical efficacy were compared between two groups. Serum levels of B cell lymphoma/leukemia 2 (Bcl-2), Bcl-associated X protein (Bax), cytochrome C (CytC), Caspase-9, Caspase-3 and Caspase-6 were detected and compared between these two groups. **Result:** After treatment, the scores of dysfunction of tremor syndrome, symptoms of liver and kidney deficiency syndrome, UPDRS- I, UPDRS- II and UPDRS- III in treatment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). As compared to the control group, scores of NMSQuest and NMSS were obviously decreased in treatment group after treatment ( $P < 0.01$ ). Total effective rate was 87.8% in treatment group, higher than 65.85% in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum level of Bcl-2 in treatment group was significantly higher, while Bax, CytC, Caspase-9, Caspase-3 and Caspase-6 levels were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Based on routine western medicine, Dingzhenwan combined with acupuncture method of consciousness restoration and resuscitation has significant efficacy in treating PD, and the mechanism may be associated with regulating Bcl-2, Bax and CytC levels and inhibiting Caspase-9, Caspase-3 and Caspase-6 levels.

[Key words] Dingzhenwan; acupuncture method of consciousness restoration and resuscitation; Parkinson's disease; liver and kidney Yin deficiency syndrome

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经性退行性病变,以中老年人为主要发病人群,据报道在我国范围内 65 岁以上人群 PD 的发生率为 1 700/10 万,且随着年龄增长而升高<sup>[1]</sup>。PD 以肌强直、静止性震颤、运动迟缓以及姿势异常等运动症状为主要临床表现,同时还存在非运动症状,如抑郁、睡眠障碍、自主神经功能紊乱,给患者的生活带来严重影响<sup>[2]</sup>。目前药物治疗仍是 PD 的常用治疗手段,主要采取多巴胺的替代干预,但长期服用会产生症状波动、疗效减退以及运动障碍等不良反应<sup>[3-4]</sup>。中医药治疗 PD 虽然见效比西药慢,但长期服用,毒副作用小,其对 PD 的治疗效果得到较为广泛认可<sup>[5]</sup>。

PD 在中医学属“颤证”范畴,肝肾阴虚型是其常见证型,补益肝肾、醒脑开窍是临床推荐疗法<sup>[6]</sup>。定振丸为《证治准绳·类方》第五册方,功效滋阴养血、平肝熄风、濡筋止痉。有研究报道,定振丸加减治疗震颤麻痹可明显改善患者的临床症状,对治愈者随访 1 年中未发现复发病例<sup>[7]</sup>。本研究依据 PD 肝肾阴虚证的病症特点,在定振丸方的基础上进行加减,去掉细辛、秦艽、地黄、防风、荆芥,加入山茱萸、钩藤、制何首乌、枸杞子、蜈蚣、甘草,以加强补益肝肾、熄风止痉之功用。本课题组前期临床实践发现该方对 PD 肝肾阴虚证疗效确切。文献报道醒脑开窍针刺法辅助常规西医干预可有效提高 PD 的治疗效果<sup>[8]</sup>。然而将定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗 PD 鲜见报道。观察证实,PD 患者的脑内多巴胺能神经元细胞中染色质浓缩和形成凋亡小体,

伴有细胞凋亡发生。PD 患者体内的 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)含量发生变化,Bcl-2 和 Bax 通过线粒体通路,调节人体的细胞色素 C(CytC)释放及其下游效应酶活性,进而诱导神经细胞凋亡<sup>[9]</sup>。本研究观察了定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗 PD 肝肾阴虚证的临床疗效,探讨其对患者神经细胞凋亡相关指标的改善作用,为临床治疗 PD 提供新的有效治疗方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 共纳入海南医学院第一附属医院神经内科 2013 年 5 月至 2014 年 12 月收治的帕金森病(PD)患者 82 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组各 41 例。治疗组男性 30 例,女性 11 例;年龄 55~70 岁,平均(65.12±7.96)岁;病程 2.5~6 年,平均(4.40±0.51)年;改良 Hoehn-Yohr(H-Y)分期<sup>[10]</sup>为 1 期 2 例,1.5 期 5 例,2 期 12 例,2.5 级 15 例,3 级 5 例,4 级 2 例;文化程度有中学 10 例,高中及以上 31 例。对照组男性 28 例,女性 13 例;年龄 55~69 岁,平均(65.03±7.75)岁;病程 2~6.5 年,平均(4.31±0.53)年;改良 Hoehn-Yohr(H-Y)分期为 1 期 1 例,1.5 期 3 例,2 期 10 例,2.5 级 18 例,3 级 6 例,4 级 3 例;文化程度有中学 8 例,高中及以上 33 例。两组患者间上述基本资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 PD 诊断标准** 根据《帕金森病的诊断》<sup>[11]</sup>标准拟定。①运动减少,启动随意运动的速度缓慢。②患者至少存在下列 1 项,肌肉僵直;静止性震颤;

姿势不稳(非原发性视觉、前庭、小脑及体感受器功能障碍造成)表现。③对左旋多巴制剂或多巴胺激动剂有显著疗效,或乙酰胆碱受体阻滞剂对静止震颤有效。④脑CT或核磁共振成像(MRI)无异常改变,但有轻、中度脑萎缩或轻度脑室扩大。

**1.2.2 肝肾阴虚证诊断标准** 依据《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》<sup>[12]</sup>制定标准。主证有表情呆板,肢体或头颤振,肢体拘痉,活动笨拙,上肢协调不能,步态拖拉,失眠多梦,言语蹇涩,腰膝酸软,头晕目眩,肢体麻木,耳鸣,大便秘结;舌脉为舌质暗红,舌苔少或微黄,脉象细弦或细数。

**1.3 纳入标准** ①满足原发性PD及中医肝肾阴虚证辨证标准。②年龄50~75岁,男女不限。③改良H-Y分级<sup>[10]</sup>≤4级。④近期末进行相关中药或中成药治疗。⑤患者愿意接受并能完成治疗全过程,取得患者或其法定代理人签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①非典型性或继发性PD患者。②精神病患者。③帕金森病综合征及帕金森病叠加综合征患者。④有药物滥用或酗酒史者。⑤正在参与其他临床试验者。

**1.5 治疗方法** 两组患者基础治疗均口服多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H10930198),0.125g/次,3次/d。对照组采取醒脑开窍针刺法,取穴有内关、三阴交、人中、极泉、尺泽、委中、风池、合谷、太冲、风府、百会;具体操作方法,内关直刺0.5~1.0寸,捻转提插结合泻法1min,留针30min;三阴交斜刺1~1.5寸,提插泻法,不留针;人中向鼻中隔方向斜刺120°,3~5min,雀啄泻法,留针30min;极泉直刺1~1.5寸,提插泻法,不留针;尺泽直刺1~1.5寸,提插泻法,留针30min;委中直刺0.5~1寸,提插泻法,不留针;余穴皆用平补平泻法,针刺得气后留针30min;1次/d,6次/周。治疗组在对照组治疗的基础上内服定振丸加减治疗,药物组成有熟地黄25g,山茱萸20g,黄芪20g,白术15g,当归12g,川芎10g,白芍9g,钩藤12g,制何首乌12g,枸杞子12g,天麻10g,威灵仙12g,全蝎9g,蜈蚣2条,甘草9g。每剂药物均由医院中药房统一提供,医院煎药室采用煎药机煎煮2次,混合药液至350mL,分早、晚2次温服,1剂/d。两组患者均连续治疗8周。

**1.6 观察指标** ①两组颤证功能障碍评分,依据《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》<sup>[12]</sup>标准进行,对手部动作,头、颈部、肢体拘痉,运动姿势,步态和上肢协调动作,头和肢体震颤按症状

分级评分,其中正常(0分)、轻度障碍(1分)、中度障碍(2分)和重度障碍(3分),分别于治疗前后各评价次。②两组肝肾阴虚证症状评分,依据《中药新药临床研究指导原则》标准进行,对患者的腰膝酸软、头晕目眩、肢体麻木、耳鸣以及失眠多梦按症状程度记分,其无为0分、轻为1分、中为2分和重为4分,分别于治疗前后各评价1次。③两组患者进行帕金森病评定量表(UPDRS)<sup>[11]</sup>评分,共3个方面,Ⅰ部分包括精神、行为和情绪方面,Ⅱ部分为日常生活活动,Ⅲ部分为运动检查,分别于治疗前后各评价1次,分值越高表示病情越重。④两组患者进行帕金森病非运动症状筛查问卷(NMSQuest)<sup>[13]</sup>评分,共包括30个问题,答案为“否”或“是”,其中“是”计1分,“否”不计分,患者得分越高说明非运动症状越严重。⑤两组患者帕金森病非运动症状评价量表(NMSS)<sup>[14]</sup>评分,共30个条目,分9个维度,按照症状严重程度记分,无此症状、轻度、中度到重度分别为0,1,2和3分,得分越高提示症状越差。⑥两组血清Bcl-2, Bax及CytC水平检测,抽取患者清晨空腹下的肘静脉血2mL,室温静置10min,以3000r·min<sup>-1</sup>,离心10min,分离血清,置于离心管中,于-20℃冰箱内,待测;应用双抗夹心酶联免疫吸附法(ELISA)分别于治疗前后各测定1次。⑦两组血清Caspase-9, Caspase-3, Caspase-6水平检测,血清采取方法同上,分别于治疗前后采取ELISA测定。

**1.7 疗效评定标准** 根据《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》<sup>[12]</sup>疗效标准中颤证功能障碍积分制定。治愈为疗效指数为100%;显效为疗效指数50%~99%;有效为疗效指数为20%~49%;稍有效为疗效指数1%~19%;无效为疗效指数为0。采用尼莫地平法计算。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = (\text{治愈} + \text{显效} + \text{有效} + \text{稍有效}) \text{例数} / \text{总例数} \times 100\%$$

**1.8 统计学处理** 数据采用SPSS 19.0软件包进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;疾病疗效等级资料,采取Ridit检验,以 $P < 0.05$ 比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者颤证功能障碍和肝肾阴虚证症状评分比较** 与治疗前相比较,治疗后治疗组患者颤证功能障碍、肝肾阴虚证症状评分均明显降低( $P <$

0.01);与对照组比较,治疗组治疗后颤证功能障碍、肝肾阴虚证症状评分均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组患者颤证功能障碍、肝肾阴虚证症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

Table 1 Comparison of scores of dysfunction of tremor syndrome and symptoms of liver and kidney yin deficiency syndrome between two groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ ) 分

组别	时间	颤证功能障碍	肝肾阴虚证症状
对照	治疗前	2.67 ± 0.31	3.23 ± 0.36
	治疗后	2.03 ± 0.22 <sup>1)</sup>	2.68 ± 0.33 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	2.65 ± 0.30	3.16 ± 0.35
	治疗后	1.51 ± 0.17 <sup>1,2)</sup>	1.56 ± 0.18 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2,3,5,6 同)。

2.2 两组患者 UPDRS 评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 UPDRS-I, UPDRS-II, UPDRS-III 评分均明显降低( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后 UPDRS 量表上述评分降低更加明显,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者 UPDRS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

Table 2 Comparison of scores of UPDRS between two groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ ) 分

组别	时间	UPDRS-I	UPDRS-II	UPDRS-III
对照	治疗前	12.04 ± 1.57	35.93 ± 4.03	33.13 ± 3.79
	治疗后	8.12 ± 0.97 <sup>1)</sup>	23.55 ± 2.98 <sup>1)</sup>	20.15 ± 2.57 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	11.96 ± 1.67	36.01 ± 4.15	33.28 ± 3.94
	治疗后	6.40 ± 0.72 <sup>1,2)</sup>	16.86 ± 2.06 <sup>1,2)</sup>	14.41 ± 1.96 <sup>1,2)</sup>

2.3 两组患者 NMSQuest 和 NMSS 评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 NMSQuest 和 NMSS 评分均较治疗前降低( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后 NMSQuest 和 NMSS 评分均有降低,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组患者 NMSQuest 和 NMSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

Table 3 Comparison of scores of NMSQuest and NMSS between two groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ ) 分

组别	时间	NMSQuest	NMSS
对照	治疗前	15.61 ± 1.91	37.44 ± 4.05
	治疗后	13.34 ± 1.75 <sup>1)</sup>	33.58 ± 3.68 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	15.77 ± 1.98	37.30 ± 4.13
	治疗后	10.85 ± 1.35 <sup>1,2)</sup>	27.41 ± 3.25 <sup>1,2)</sup>

2.4 两组患者临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 87.8%,对照组临床疗效总有效率为 65.85%,经 Ridit 检验分析,治疗组总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	治愈 / 例	显效 / 例	有效 / 例	稍有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
对照	0	0	5	22	14	65.85
治疗	0	1	11	24	5	87.80 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者血清 Bcl-2, Bax 及 CytC 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 Bcl-2 水平均显著增加, Bax 及 CytC 水平均明显降低( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后血清 Bcl-2 水平显著高于对照组, Bax 及 CytC 水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 两组患者血清 Bcl-2, Bax 及 CytC 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

Table 5 Comparison of serum levels of Bcl-2, Bax and CytC between two groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

组别	时间	Bcl-2/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Bax/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	CytC/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	5.12 ± 0.59	77.19 ± 8.25	1.03 ± 0.12
	治疗后	7.17 ± 0.76 <sup>1)</sup>	62.43 ± 7.01 <sup>1)</sup>	0.62 ± 0.08 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	5.03 ± 0.62	77.26 ± 8.40	0.98 ± 0.11
	治疗后	9.88 ± 1.16 <sup>1,2)</sup>	57.68 ± 6.65 <sup>1,2)</sup>	0.31 ± 0.05 <sup>1,2)</sup>

2.6 两组患者血清 Caspase-9, Caspase-3 和 Caspase-6 水平比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后血清 Caspase-9, Caspase-3, Caspase-6 水平均明显降低( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后血清 Caspase-9, Caspase-3, Caspase-6 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 6。

表 6 两组患者血清 Caspase-9, Caspase-3 和 Caspase-6 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

Table 6 Comparison of serum levels of Caspase-9, Caspase-3 and Caspase-6 between two groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

组别	时间	Caspase-9 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	Caspase-3 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Caspase-6 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	7.41 ± 0.82	6.25 ± 0.67	9.19 ± 0.15
	治疗后	6.01 ± 0.66 <sup>1)</sup>	3.50 ± 0.44 <sup>1)</sup>	8.03 ± 0.83 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	7.28 ± 0.85	6.12 ± 0.72	9.12 ± 0.14
	治疗后	4.13 ± 0.44 <sup>1,2)</sup>	2.13 ± 0.23 <sup>1,2)</sup>	7.06 ± 0.76 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

古今医家对 PD 病机认识基本一致,即本虚标实是关键病机,本虚为肝肾不足,标实有风、痰、瘀、火诸端。《素问·至真要大论》记载:“诸暴强直,皆属于风……诸风掉眩,皆属于肝。”所谓“掉”即“颤振之谓也”。肝主筋,筋系于肉,支配肌肉肢体的伸缩收持;故肝、肾等保证了头身肢体的协调运动,筋脉肌肉失养和/或失控,则发生头身肢体不协调、不自主地运动而为颤震病。由于年迈肾亏精少,或年少禀赋不足,或七情内伤,导致肾藏精不足,肝体失却滋养,筋脉不得濡润,则四肢肢体痉挛;或肾精不足,阴不敛阳,阳无所制,肝阳上亢,虚风内动<sup>[15]</sup>。《赤水玄珠·颤振》云:“木火上盛,肾阴不充,下虚上实,实为痰火,虚则肾亏”。因此临床治疗当以滋补肝肾、平肝熄风、濡筋止痉为主要治则。

定振丸加减方中熟地黄滋阴补肾,填精益髓;山茱萸补养肝肾,并能涩精;黄芪、白术益气健脾,补后天之本以培先天之本,培土以缓肝中风;当归、白芍、川芎活血养血,血充则肝有所养,使筋得以荣养;制何首乌、枸杞子滋阴养肝以熄风;威灵仙搜肝风,通经络;钩藤、天麻平肝熄风,止痉通络,与白芍合用可养血柔肝、酸甘敛阴;蜈蚣、全蝎熄风止痉,与川芎、威灵仙合用可搜风通络,通达四肢,使脉络得以通畅,气血运行正常;甘草调和诸药。全方共奏补肝益肾、平肝熄风、舒筋止痉之功。

醒脑开窍针刺法中内关、风池合用,可开窍醒神、健脑益智;三阴交系肝、脾、肾三经之交会,可滋阴补肾、生髓益脑;太冲为足厥阴经之原穴,为阴中之阴,能调和气血、平肝熄风;尺泽、极泉、委中之疏通经络;风府为督脉和膀胱经阳维脉之会,通脑府、开机窍、通达阳气;人中属督脉,可开窍启闭以健脑宁神;百会是手足三阳经及督脉阳气的交会穴,可开窍醒脑、回阳固脱;共滋补肝肾、开窍醒神之功效。本研究结果显示,治疗组患者加服定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗后,可促进 PD 患者的临床症状,改善颤证功能障碍和肝肾阴虚证症状;治疗后,治疗组 UPDRS-I, UPDRS-II, UPDRS-III 评分均明显低于对照组,可促进患者运动症状好转;与对照组比较,治疗组治疗后 NMSQuest 和 NMSS 评分均有降低;治疗后,经临床效果统计发现,治疗组的临床疗效总有效率为 87.8%,高于对照组的 65.85%,说明了定振丸加减联合醒脑开窍针刺法可提高 PD 患者的治疗效果。

在 PD 的发病机制中,患者脑内的多巴胺能神

经细胞的凋亡是其重要方面,即 PD 的发病有一条共同的细胞凋亡通路,线粒体依赖性细胞凋亡途径已被证实发挥了有效调节作用<sup>[16]</sup>。Bcl-2 为 Bcl-2 家族蛋白,通过改变线粒体膜的通透性,调控 CytC 的分泌,激活 Caspases 蛋白而发生细胞凋亡<sup>[17]</sup>。Bax 蛋白为前凋亡蛋白,可形成异源二聚体使 Bcl-2 蛋白失活,发挥间接促进细胞凋亡的作用,也可直接诱发神经细胞凋亡<sup>[18]</sup>。研究证实,药物治疗 PD 动物模型可通过上调 Bcl-2 表达同时下调 Bax 表达,防止线粒体功能障碍,改善脑内多巴胺能神经元变性丢失,发挥一定的神经保护作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗后,治疗组患者血清 Bcl-2 水平显著高于对照组,Bax, CytC 均明显低于对照组,提示了定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗 PD,可通过调节患者体内 Bcl-2, Bax 水平,抑制 CytC 释放,阻断下游凋亡事件发生,从而发挥相应神经保护作用。

在 PD 细胞凋亡的启动控制和效应靶点中, Caspase 蛋白的活化是其中的关键环节,其中 Caspase-9 为启动性 Caspase, Caspase-3 和 Caspase-6 为效应性 Caspase,文献报道 6-羟基多巴胺诱导的 PD 模型中,动物体内的 Caspase-9 含量明显升高<sup>[19]</sup>。Bcl-2 定位于线粒体上,通过影响线粒体的通透性,促进 CytC 释放,后者结合 Caspase-9 形成凋亡小体,激活 Caspase-3 和 Caspase-6,最终导致神经细胞凋亡<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,治疗后,治疗组患者血清 Caspase-9, Caspase-3, Caspase-6 水平均明显低于对照组,说明在服用定振丸加减联合醒脑开窍针刺法可抑制 Caspase 所引起的细胞凋亡途径,对 PD 患者脑内神经细胞起到保护作用。

综上所述,在常规西药治疗的基础上加服定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗 PD 肝肾阴虚证,在改善患者的中医临床症状,PD 运动症状和非运动症状方面均疗效明显,且可显著提高治疗效果,调节患者体内 Bcl-2, Bax 水平,抑制 CytC 释放,进而下调细胞凋亡因子 Caspase-9, Caspase-3, Caspase-6 表达,以改善患者神经细胞凋亡的作用。

#### [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专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J].中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.
- [2] 杨宁,宁厚旭,过伟峰,等.益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2017,37(9):1081-1084.

- [ 3 ] 解冰川, 时军, 赵康, 等. 补肾益脑方联合左旋多巴胺治疗肝肾不足, 痰瘀阻络证帕金森病 40 例临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 186-189.
- [ 4 ] 白钰, 吕书勤, 马晓丽. 滋肾柔经汤改善帕金森病肝肾阴虚证的非运动症状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 182-186.
- [ 5 ] 孙利民, 吴巍. 滋水涵木法联合美多巴片治疗帕金森病 18 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(17): 1486-1488.
- [ 6 ] 马云枝, 刘政伟, 沈晓明. 中医药治疗肝肾阴虚型帕金森病研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2258-2260.
- [ 7 ] 魏庆兰, 孙建民. 定振丸加减治疗震颤麻痹 21 例 [J]. 江苏中医, 1999, 20(3): 21.
- [ 8 ] 韩天文, 刘建明, 李艳景. 醒脑开窍针刺法改善震颤麻痹的临床观察 [J]. 川北医学院学报, 2011, 26(2): 136-138.
- [ 9 ] 刘浩, 张念平, 赵燕, 等. 帕金森病发病机制的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(11): 1230-1232.
- [ 10 ] 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
- [ 11 ] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.
- [ 12 ] 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]. 北京中医学院学报, 1992, 15(4): 39-41.
- [ 13 ] Rios Romenets S, Wolfson C, Galatas C, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest) [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(1): 54-58.
- [ 14 ] Chaudhuri K R, Martinez-Martin P, Brown R G, 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.
- [ 15 ] 苏巧珍, 梁宏风, 安畅, 等. 帕金森病现代中医病机探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(12): 1515-1517.
- [ 16 ] 文晓东, 任丁, 王春玲, 等. 敛肝熄风养血濡筋方对帕金森病模型大鼠脑组织 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(4): 406-409.
- [ 17 ] 胡文斌, 王瀚, 张少飞, 等. 线粒体 Smac 蛋白与 Bcl-2 蛋白家族的相关性及其促凋亡机制研究进展 [J]. 中国资源综合利用, 2015, 33(11): 42-44.
- [ 18 ] 胡玉英, 陈薇. 补肾止颤方联合理针疗法对帕金森病模型大鼠 Bcl-2 及 Bax 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1341-1343.
- [ 19 ] 张田, 秦丽娟, 魏子峰, 等. 罗格列酮通过抗凋亡机制保护帕金森病模型小鼠多巴胺神经元 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(5): 401-404.
- [ 20 ] 姜新, 张鑫, 顾欣霞, 等. 虫草素抑制帕金森病细胞凋亡的 Caspase 激活途径研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 899-903.

[责任编辑 何希荣]