

补肾疏肝方药治疗肝肾阴虚型帕金森病 伴发轻中度抑郁障碍

陆征宇, 赵虹*, 汪涛, 王德刚

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科, 上海 200437)

[摘要] 目的:观察补肾疏肝方药治疗肝肾阴虚型帕金森病伴发轻中度抑郁障碍的临床疗效。方法:将109例肝肾阴虚型帕金森病伴发轻中度抑郁障碍患者随机分为治疗组和对照组。对照组根据国际帕金森病治疗指南用药原则进行治疗,治疗组在此基础上加用补肾疏肝方药,连续服用9个月,试验终点时间为9个月。在治疗前、入组后每隔3个月及试验终点时间分别对帕金森病统一评分量表(UPDRS)、Hamilton抑郁量表(HAMD)、日常生活能力量表(ADL)、中医肝肾阴虚症状评分等进行比较。结果:治疗后,两组UPDRS总分及ADL评分均有升高趋势,治疗组较对照组评分上升缓慢,试验终点时,治疗组评分显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后,两组HAMD评分均显著下降($P < 0.01$),两组同期评分比较无显著差异。治疗后,治疗组中医肝肾阴虚症状评分显著下降($P < 0.01$),对照组评分显著上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。试验终点时,治疗组中医肝肾阴虚症状评分显著低于对照组($P < 0.01$)。结论:补肾疏肝方药能有效改善肝肾阴虚型帕金森病伴发轻中度抑郁障碍患者的运动、抑郁等症状,提高日常生活能力,缓解肝肾阴虚症状。

[关键词] 帕金森病; 抑郁; 中西医结合治疗; 补肾疏肝方药

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0324-05

[doi] 10.11653/syfy2013240324

[收稿日期] 20130301(025)

[基金项目] 上海市卫生局青年科研项目(2009Y084);上海市杏林新星计划项目(ZYSNXD011-RC-XLXX-20130011)

[第一作者] 陆征宇, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合神经病学研究, Tel:021-65161782, E-mail: dr.luzhengyu@gmail.com

[通讯作者] *赵虹, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事中西医结合神经病学研究, Tel:021-62536300, E-mail: drzhaohong@126.com

预防2型糖尿病发生的作用。但是健脾消糖颗粒能否使糖尿病患者长期受益,尚需长期随访和大样本临床研究证实。

[参考文献]

[1] 卫生部疾病控制司. 中华医学会糖尿病学分会 2010 年中国糖尿病防治指南[EB/OL]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092283>. 2012-11-20.

[2] 刘铜华. 中医药防治糖耐量异常的思路与方法[J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(5): 313.

[3] Knowler W C, Barrett-Connor E, Fowler S E, et al. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393.

[4] 孙爱东, 井庆平. 初诊 2 型糖尿病患者胰岛素强化治疗恢复胰岛功能的研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2006, 14(5): 351.

[5] 穆晓燕, 李先佳. 桑叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 215.

[6] 赵昱, 仝小林, 刘速宾, 等. 糖脉灵对糖尿病前期患者胰岛 β 细胞-相分泌功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(11): 55.

[7] 雷晴, 周兴华. 治未病的中医理论在糖尿病前期的应用[J]. 泸州医学院学报, 2009, 32(3): 240.

[8] 赵昱, 李洪皎, 仝小林, 等. 浅谈糖耐量低减(IGT)的中医证治[J]. 光明中医, 2006, 21(7): 24.

[9] 吴春, 徐寒松. 尿病前期的中医药辨证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 317.

[10] 王光浩, 张敬芳. 黄芪提取物对糖尿病大鼠骨骼肌组织胰岛素信号转导的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(13): 1058.

[11] 田春雨, 刘志霞, 王亚, 等. 双益降糖方对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 179.

[12] 王春仪, 陈艳芬, 李卫民, 等. 黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 144.

[责任编辑 邹晓翠]

Clinical Trial of Bushen Shugan Decoction on Mild to Moderate Level of Depression in Parkinson Disease with Liver and Kidney Yin Deficiency

LU Zheng-yu, ZHAO Hong*, WANG Tao, WANG De-gang

(Department of Neurology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] Objective: To observe the curative effect of Bushen Shugan decoction on mild to moderate level of depression in Parkinson disease (PD) with liver and kidney yin deficiency. **Method:** One hundred and nine PD patients were randomly assigned to the treated group and the control group. Both were treated according to the international medication guiding principle for PD treatment, and the treated group was administered with Bushen Shugan decoction additionally. The treatment course lasted for 9 consecutive months, and the end point was the end of the 9th month. The scores of unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), Hamilton depression rating scale (HAMD), activities of daily living (ADL) and liver and kidney yin scale of traditional Chinese medicine (TCM) were evaluated before treatment, every 3 months of the treatment and at the end point. **Result:** After treatment, UPDRS total scores and ADL scores in both groups showed a significant ascending trend at a slower rate in the treated group than in the control group; At the end point, the scores in the treatment group were lower than the control group, there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, HAMD scores in both groups showed an descending trend in both groups, but there was no significant difference between the two groups at the same period. After treatment, the TCM scores decreased in the treatment group while increased in the control group; At the end point, the TCM scores in the treatment group were much lower than the control group, there was a significant difference between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** The recipe for Bushen Shugan decoction could improve the motor and depressive symptoms, as well as the liver and kidney yin deficiency symptoms of traditional Chinese medicine, which could enhance PD patients' activities of daily life.

[Key words] Parkinson disease; depression; treatment with integrated Chinese and western medicine; Bushen Shugan decoction

帕金森病(parkinson disease,PD)是发生于中年以上的黑质和黑质-纹状体通路变性的疾病,临床主要特征为静止性震颤、肌强直、动作迟缓和姿势平衡障碍等。PD的发病率和患病率随着年龄增长而升高,我国65岁以上老年人PD的患病率约为1.7%^[1]。抑郁障碍是PD的一种非运动症状和临床前症状,是影响患者生活质量的重要因素,改善患者的抑郁障碍对PD的预后具有一定影响^[2-7]。关于帕金森病伴发抑郁障碍(dPD)发病率的描述尚不统一,目前认为PD患者的抑郁障碍发病率约为20%~50%^[7-9]。然而,至今国内尚无大样本dPD的相关研究,中医药对其研究亦较少。本研究采用随机、对照的研究方法,通过观测帕金森病统一评分量表(UPDRS)、Hamilton抑郁量表(HAMD)、日常生活能力量表(activity of daily living scale,ADL)、中

医肝肾阴虚症状评分等,评价补肾疏肝方药治疗肝肾阴虚型dPD的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 病例来源于2007年1月~2012年9月在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院帕金森病专科门诊、神经内科门诊和病房就诊的PD患者。符合纳入标准的109例患者按照1:1随机分为治疗组和对照组。

1.1.2 诊断标准 ①帕金森病西医诊断标准依据1984年10月全国锥体外系疾病讨论会上制定的原发性帕金森病的诊断标准。②抑郁障碍西医诊断标准依据《中国精神疾病分类方案与诊断标准》(第3版)抑郁发作的诊断标准。③颤证中医诊断标准依据1991年第3届中国中医药老年病学术会议制定

的老年颤证诊断疗效评定标准。④颤证中医肝肾阴虚证候诊断标准依据 1991 年第 3 届中国中医药老年病学术会议制定的老年颤证诊断疗效评定标准及国家中药新药临床试验指导原则制定。

1.1.3 病例选择标准 ①纳入标准:符合帕金森病的诊断标准;符合抑郁发作的诊断标准;HAMD 前 17 项评分 8~23 分;中医辨证属肝肾阴虚型颤证;年龄在 55 岁以上 80 岁以下;受试者知情,自愿加入本试验。②排除标准:不符合诊断标准和纳入标准者;脑炎、神经梅毒、严重脑外伤、一氧化碳中毒、接触 MPTP 等病史;诊断时期服用引起帕金森综合征的药物;曾经接受手术治疗的原发性帕金森病;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病以及精神病患者;过敏体质者。

1.2 治疗 两组患者均根据国际帕金森病治疗指南^[10]用药原则进行西医开放性治疗,给予多巴制剂抗 PD 基础治疗、舍曲林抗抑郁基础治疗。在此基础上,治疗组加用补肾疏肝方药(熟地黄、生地黄、白芍、钩藤、柴胡、制首乌、川芎等组成)水煎口服,每日 2 次,每次 200 mL,连续服用 9 个月。在治疗前、入组后每隔 3 个月及试验终点时间分别进行疗效观察。

1.3 观测指标 UPDRS, HAMD, ADL, 中医肝肾阴虚症状评分,多巴制剂和舍曲林每日用药剂量等。

1.4 统计方法 采用 Stata 7.0 统计分析软件进行计算。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 被认为所检验的差别具有统计学意义。各次访视的计量资料将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计学描述;筛选期基础值比较采用配对 t 检或配对秩和检验;治疗前后比较采用单因素方差分析或 Kruskal Wallis 检验。

2 结果

2.1 患者一般资料特征 治疗组 54 人,剔除 3 人,脱落 4 人,完成试验 47 人,其中男性 23 例,女性 24 例,平均年龄(66.60 ± 7.73)岁,平均病程(5.60 ±

2.63)年。对照组 55 人,剔除 2 人,脱落 4 人,完成试验 49 人,其中男性 28 例,女性 21 例,平均年龄(67.71 ± 7.28)岁,平均病程(5.33 ± 2.63)年。两组患者性别、年龄、病程及各项观测指标经比较无统计学差异。

2.2 补肾疏肝方药对患者 UPDRS 评分的影响 治疗前,两组患者 UPDRS 评分无统计学差异。经治疗,治疗组和对照组 UPDRS 评分均有上升趋势,与同组治疗前评分比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),且治疗组评分较对照组上升缓慢;在治疗第 3 个月和第 6 个月时,两组 UPDRS 评分无显著差异;在治疗第 9 个月时,治疗组评分显著低于对照组($P < 0.01$)(表 1)。

2.3 补肾疏肝方药对患者 HAMD 评分的影响 治疗前,两组患者 HAMD 评分无统计学差异。经治疗,治疗组和对照组 HAMD 评分均有下降趋势,与同组治疗前评分比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);治疗组与对照组同期评分比较无统计学差异(表 2)。

2.4 补肾疏肝方药对患者 ADL 评分的影响 治疗前,两组患者 ADL 评分无统计学差异。经治疗,对照组 ADL 评分显著上升($P < 0.01$),治疗组 ADL 评分有上升趋势,但是无统计学意义;在治疗第 3 个月和第 6 个月时,两组 ADL 评分无显著差异;在治疗第 9 个月时,治疗组 ADL 评分显著低于对照组($P < 0.05$)(表 3)。

2.5 补肾疏肝方药对患者中医肝肾阴虚症状评分的影响 治疗前,两组患者中医肝肾阴虚症状评分无统计学差异。治疗后,治疗组中医肝肾阴虚症状评分有下降趋势,对照组评分有上升趋势,与同组治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);在治疗第 6 个月和第 9 个月,治疗组中医肝肾阴虚症状评分显著低于对照组($P < 0.01$)(表 4)。

表 1 两组患者 UPDRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	3 个月	6 个月	9 个月
对照	49	41.76 ± 9.79	43.06 ± 12.24	49.71 ± 14.68	61.55 ± 17.12 ¹⁾
治疗	47	42.34 ± 13.33	43.26 ± 12.62	44.53 ± 11.45	51.43 ± 12.79 ^{1,2)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	3 个月	6 个月	9 个月
对照	49	12.39 ± 3.59	7.55 ± 3.61 ¹⁾	7.43 ± 2.89 ¹⁾	7.37 ± 3.18 ¹⁾
治疗	47	11.19 ± 2.58	7.26 ± 4.05 ¹⁾	7.09 ± 3.54 ¹⁾	6.36 ± 3.96 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表3 两组患者 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	3个月	6个月	9个月
对照	49	21.86 ± 6.10	23.65 ± 6.70	24.96 ± 7.07	28.14 ± 8.59 ¹⁾
治疗	47	19.62 ± 5.08	20.51 ± 5.13	21.66 ± 5.94	23.43 ± 6.54 ²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表4 两组患者中医肝肾阴虚症状评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	3个月	6个月	9个月
对照	49	49.65 ± 11.31	51.51 ± 11.31	56.49 ± 12.25 ¹⁾	60.12 ± 12.05 ²⁾
治疗	47	49.38 ± 9.70	44.87 ± 9.24	39.00 ± 9.73 ^{2,3)}	33.64 ± 9.72 ^{2,3)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较³⁾ $P < 0.01$ 。

2.6 补肾疏肝方药对患者平均每日左旋多巴、舍曲林用药剂量的影响 两组患者治疗前每日左旋多巴、舍曲林用药量比较无显著差异。试验终点时,两组平均每日左旋多巴、舍曲林用药量均有增加,且治疗组药量小于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表5)。

表5 两组患者治疗前后服用左旋多巴及舍曲林剂量的比较($\bar{x} \pm s$) $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$

组别	例数	时间	左旋多巴	舍曲林
对照	49	治疗前	375.00 ± 179.52	21.43 ± 25.00
		治疗后	653.06 ± 212.35 ²⁾	36.73 ± 20.48 ¹⁾
治疗	47	治疗前	389.63 ± 164.95	15.96 ± 22.98
		治疗后	517.29 ± 166.23 ^{2,4)}	25.53 ± 23.01 ^{2,3)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

PD 虽然以四大运动症状为主症,但是抑郁障碍等非运动症状也是影响患者生存质量的重要因素。早期多认为 PD 患者的抑郁只是对躯体疾病的心因性反应,而近期的研究提示 dPD 的发生有着神经生化及病理基础,多巴胺能(DA)系统、5-羟色胺能(5-HT)系统和去甲肾上腺素能(NE)系统中神经递质的异常在 dPD 的发病中起着一定的作用^[11-13]。笔者前期的实验研究发现,补肾疏肝类方药可提高纹状体下降的 DA,5-HT,NE 水平,可提高纹状体多巴胺 D₂ 受体的含量,同时也发现补肾疏肝类方药可提高纹状体 CAT,GSH-PX,SOD 水平,减少纹状体神经元凋亡,改善 PD 症状^[14]。补肾疏肝类方药可以减慢肝肾阴虚型 PD 患者 UPDRS 评分的上升速度,有效改善患者的运动功能,同时对肝肾阴虚型 dPD 患者具有一定抗抑郁作用,能够提高患者的生活质量^[15]。

本研究采用 UPDRS,HAMD,ADL 等量表将 dPD

患者的症状量化、客观化,从而对治疗效果进行评价。研究显示,随着时间推移,dPD 患者 UPDRS 总分呈逐渐上升趋势,至试验终点治疗组评分显著低于对照组,差异具有统计学意义;该结果提示随着 PD 病程的进展,患者的症状不断加重,在西医规范化治疗基础上,补肾疏肝方药能有效改善患者的症状。治疗后两组患者 HAMD 评分均有下降趋势,治疗组平均降低 4.83 分,对照组平均降低 5.02 分,与治疗前相比两组 HAMD 评分显著改善,两组 HAMD 评分同期比较无显著差异;该结果提示在西医规范化治疗基础上,补肾疏肝方药能有效改善患者的抑郁症状。随着病程进展,疾病症状逐渐加重,患者 ADL 评分也随之升高;治疗后两组患者 ADL 评分均有上升趋势,治疗组平均升高 3.81 分,对照组平均升高 6.28 分,至试验终点时治疗组 ADL 评分显著低于对照组,差异具有统计学意义;该结果提示在西医规范化治疗基础上,补肾疏肝方药能有效改善患者的日常生活能力。

为了使中医证候观察客观化,笔者参照了既往研究制定的“帕金森病中医肝肾阴虚症状轻重程度评分标准”^[19]。首先保证了静止性震颤、运动缓慢、肌张力增高、姿势反射障碍等 PD 四大临床表现在评分中的权重,又结合中医舌诊、脉诊作为肝肾阴虚主症进行分级量化;既重视了 PD 核心症状,又突出了中医证候辨证,体现了中西医结合的特色^[19]。本研究显示,治疗组中医肝肾阴虚症状评分经过治疗有显著下降趋势,提示补肾疏肝方药能有效提高 PD 中医辨证施治的疗效;对照组中医肝肾阴虚症状评分经过治疗有显著上升趋势,提示长期服用多巴制剂、舍曲林会加重患者肝肾阴虚的症状。

本临床研究中,笔者选择了治疗 PD“金标准”的多巴制剂抗 PD 基础治疗、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂舍曲林抗抑郁基础治疗,治疗组加用补肾

疏肝方药。治疗前治疗组有 16 例、对照组有 21 例患者正在服用舍曲林治疗;治疗后治疗组有 28 例、对照组有 39 例患者正在接受舍曲林治疗。从药量的角度,随着患者症状的逐渐加重,其药量也不断增加,至终点时间,治疗组左旋多巴每日用量平均增加了 127.66 mg,舍曲林每日用量平均增加了 9.57 mg,对照组左旋多巴每日用量平均增加了 278.06 mg,舍曲林每日用量平均增加了 15.30 mg,治疗组西药的增加量显著低于对照组。该结果提示在西医规范化治疗基础上,补肾疏肝方药能有效减少平均每日左旋多巴、舍曲林的用量。

中医经典著作并无“帕金森病”、“抑郁症”的病名,但依据临床症状、发病转归等,dPD 应归入颤证、郁证之范畴。笔者认为 PD 的中医病位在肝肾,基本病机是肝肾不足;抑郁障碍是在肝肾不足的基础上并发肝气郁结,是病机的演变或夹杂;dPD 多为本虚标实之证,肝肾不足是为病之本,肝气郁结乃为病之标,治疗当标本同治,扶正与祛邪兼施,治疗原则是补益肝肾、疏肝解郁。补肾疏肝方药系长期临床中反复调整筛选,其中熟地黄、生地黄补益肝肾为君药,白芍、钩藤柔肝熄风,柴胡疏肝解郁为臣药,制首乌补益肝肾、川芎行气解郁为佐药,全方共奏补益肝肾、疏肝解郁之效。综上所述,在西医规范化治疗基础上,补肾疏肝方药能有效改善肝肾阴虚型 PD 伴发轻中度抑郁障碍患者的运动、抑郁等症状,提高患者日常生活能力,缓解患者肝肾阴虚症状,减少患者平均每日左旋多巴、舍曲林的用量。

[参考文献]

[1] Zhang Z X, Roman G C, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459):595.

[2] Kasten M, Kertelge L, Tadic V, et al. Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6):754.

[3] Vu T C, Nutt J G, Holford N H. Disease progress and response to treatment as predictors of survival, disability, cognitive impairment and depression in Parkinson's disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(2):284.

[4] Riedel O, Dodel R, Deuschl G, et al. Depression and

care-dependency in Parkinson's disease: results from a nationwide study of 1449 outpatients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5):598.

[5] Lindqvist D, Kaufman E, Brundin L, et al. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease—correlations with inflammatory cytokines in serum[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47387.

[6] Petrovic I N, Stefanova E, Kozic D, et al. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1/2):132.

[7] Yang S, Sajatovic M, Walter B L. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2012, 25(2):113.

[8] Costa F H, Rosso A L, Maultasch H, et al. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70(8):617.

[9] Schwarz J, Odin P, Buhmann C, et al. Depression in Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2011, 258(Suppl 2):S336.

[10] Olanow C W, Watts R L, Koller W C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines[J]. *Neurology*, 2001, 56(11 Suppl 5):S1.

[11] Slaughter J R, Slaughter K A. Prevalence clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13(2):187.

[12] Philippe R, Miroslava D, Andrew L, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1314.

[13] Schuurman A G, van den Akker M, Ensink K T J L, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study[J]. *Neurology*, 2002, 58(10):1501.

[14] 陆征宇,赵虹,汪涛,等. 补肾养肝熄风汤对帕金森病小鼠纹状体神经递质和多巴胺受体的影响[J]. *中医杂志*, 2011, 52(14):1217.

[15] 陆征宇,赵虹,汪涛,等. 补肾养肝熄风方药对帕金森病小鼠纹状体抗氧化酶和细胞凋亡的影响[J]. *江苏中医药*, 2011, 43(3):85.

[责任编辑 邹晓翠]