

中图分类号: R969.3; R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)04-0111-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.027



左归丸联合丁苯酞佐治帕金森病轻度认知障碍疗效评价*

郑建彪, 李万涛, 贾志卫, 王姗姗, 苏富存, 窦荣花, 许家铭

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 探讨左归丸联合丁苯酞佐治帕金森病轻度认知障碍的临床疗效。方法 选取医院2023年1月至3月收治的帕金森病轻度认知障碍患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者均予常规抗帕金森病西药治疗,并予丁苯酞软胶囊口服,观察组患者加服左归丸。两组均连续治疗8周。结果 观察组总有效率为90.00%,显著高于对照组的70.00% ($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的腰膝酸软、胁肋疼痛、头晕头痛中医证候积分均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的沉默信息调节因子1 (SIRT1)蛋白表达水平显著高于对照组,核因子 κ B (NF- κ B)蛋白表达水平显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态量表(MMSE)及日常生活活动能力(ADL)量表评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的统一帕金森病评定量表(UPDRS)评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(5.00%比2.50%, $P > 0.05$)。结论 常规抗帕金森病治疗基础上佐以左归丸联合丁苯酞,可降低帕金森病轻度认知障碍患者的中医证候积分,改善SIRT1及NF- κ B蛋白表达水平,提升认知功能及日常生活能力。

关键词: 左归丸; 丁苯酞; 帕金森病; 轻度认知障碍; 辅助治疗; 中医证候; 日常生活活动能力; 临床疗效

Efficacy Evaluation of Zuogui Pills Combined with Butylphthalide in the Adjuvant Treatment of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

ZHENG Jianbiao, LI Wantao, JIA Zhiwei, WANG Shanshan, SU Fucun, DOU Ronghua, XU Jiaming

(Cangzhou Hospital of Integrated TCM - WM, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zuogui Pills combined with butylphthalide in the adjuvant treatment of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Methods** Eighty patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease admitted to the hospital from January to March 2023 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 40 cases in each group. The patients in the two groups were given conventional western medicines for Parkinson's disease and Butylphthalide Soft Capsules orally, on this basis, the patients in the observation group were given Zuogui Pills. Both groups were treated continuously for eight weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 70.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes including waist, knee soreness, rib pain, dizziness and headache in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expression level of silent information regulator 1 (SIRT1) protein in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the expression level of nuclear factors κ B (NF- κ B) protein was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE) and Activity of Daily Living (ADL) scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (5.00% vs. 2.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional treatment, Zuogui Pills combined with butylphthalide in the adjuvant treatment of mild cognitive impairment in Parkinson's disease can decrease patients' TCM syndrome score, improve the expression levels of SIRT1, NF- κ B proteins, enhance the cognitive function and activity ability of daily living.

Key words: Zuogui Pills; butylphthalide; Parkinson's disease; mild cognitive impairment; adjuvant treatment; traditional Chinese medicine syndrome; activity ability of daily living; clinical efficacy

帕金森病为进行性神经退行性疾病,常导致运动障碍、非运动症状和认知能力下降^[1-2]。中医认为,帕金森病合并轻度认知障碍属“颤病”与“呆病”合病范畴,

轻者头摇或手足微颤,重者头部、四肢、手足震摇大动,更有甚者四肢拘急^[3]。目前临床对帕金森病的治疗主要是以延缓或阻止病情进展为目的^[4]。丁苯酞有抗惊厥和

*基金项目:河北省中医药类科学研究课题计划项目[2023260]。

第一作者:郑建彪,男,大学本科,副主任医师,研究方向为帕金森病、脑血管病等的临床诊治,(电子信箱)hbcz2078915@163.com。

镇静作用,并可遏制氧化自由基生成及多巴胺释放,提高学习能力,增强记忆力^[5]。左归丸出自《景岳全书》,具有滋阴补肾、填精益髓之功^[6]。基于此,本研究中探讨了左归丸联合丁苯酞佐治帕金森病轻度认知障碍的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医符合《中国帕金森病治疗指南(第三版)》^[7]中帕金森病轻度认知障碍诊断标准。中医符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中帕金森病肝肾阴虚型分型标准:1)主证,腰膝酸软,胁肋疼痛,头晕头痛;2)次证,耳鸣耳聋,失眠多梦,目涩,咽干口燥,五心烦热,小便黄赤,大便艰涩;3)舌脉,舌红,少苔,脉细数或细弦。中医诊断需符合全部主证及至少2项次证。

纳入标准:符合上述中西医诊断标准;近期未接受改善认知功能药物治疗及认知训练等非药物治疗;年龄55~80岁;性别不限。本研究经医院医学伦理委员会批准[批件编号CZX2022062(申)],患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:伴有各种继发性帕金森综合征和帕金森叠加综合征;心、肝、肾等脏器或造血系统功能障碍,内分泌系统中重度原发疾病;严重感染,严重糖尿病并发症;精神分裂、阿尔茨海默病、血管性痴呆、帕金森病痴呆或其他原因造成的认知障碍及其他严重精神疾病;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2023年1月至3月收治的帕金森病轻度认知障碍患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予常规抗帕金森病西药治疗(包括多巴丝肼片、盐酸普拉克索片、盐酸司来吉兰片等,剂量按左旋多巴等效剂量换算);并予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20050299,规格为每粒0.1 g)口服,每次0.2 g,每天3次。观察组患者加服左归丸(水蜜丸,北京同仁堂股份有限公司同仁堂制

药厂,国药准字Z11020735,规格为每10粒0.1 g),每次1 g,每天1次。两组均连续治疗8周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)蛋白表达水平。采集患者清晨空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心5 min,分离,取血清,采用全自动免疫分析仪检测沉默信息调节因子1(SIRT1)、核因子 κ B(NF- κ B)蛋白表达水平。2)相关评分。中医证候,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]对患者的腰膝酸软、胁肋疼痛、头晕头痛证候进行评分,每项均计0~6分,得分越高表明证候越明显。认知功能,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[9]和简易精神状态量表(MMSE)^[10]评估,前表共8个条目、11个项目,满分30分,得分越高表明认知功能越好;后表共6个项目、满分30分,文盲<17分,小学学历<20分,中学及以上学历 ≤ 24 分为有认知障碍、痴呆;日常生活能力,采用日常生活活动能力(ADL)量表^[11]评估,满分100分,得分越高表明自理能力越强;帕金森病症状,采用统一帕金森病评定量表(UPDRS)^[12]分量表UPDRS-II、III(分别涉及日常生活能力及运动功能,满分分别为52分、56分)评估,得分越高表明症状改善度越低。

疗效判定^[8]:痊愈,腰膝酸软、胁肋疼痛、头晕头痛等临床症状消失,中医证候积分下降 $\geq 95\%$;显效,临床症状明显减轻,头微有昏沉,但不伴有自身及景物的旋转感,可正常生活和工作,中医证候积分下降70%~94%;有效,临床症状减轻,仅伴有轻微自身及景物旋转感,生活和工作受影响,中医证候积分下降30%~69%;无效,临床症状无改善(或加重),中医证候积分下降不足30%。总有效=痊愈+显效+有效。

安全性:观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。观察组、对照组患者分别发生恶心呕吐2例、1例,两组不良反应发生率相当(5.00%比2.50%, $\chi^2=0.346$, $P=0.556$)。

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=40$)

组别	性别	年龄	病程	Hoehn-Yahr分级[例(%)]			帕金森病分型[例(%)]		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,年)	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	震颤型	僵直型	混合型
观察组	22/18	67.96 $\pm$ 8.23	4.87 $\pm$ 1.62	18(45.00)	15(37.50)	7(17.50)	17(42.50)	13(32.50)	10(25.00)
对照组	24/16	68.16 $\pm$ 8.93	4.93 $\pm$ 1.18	19(47.50)	13(32.50)	8(20.00)	16(40.00)	12(30.00)	12(30.00)
χ^2/t 值	0.204	0.104	0.189		0.050			0.380	
P 值	0.651	0.917	0.850		0.958			0.700	

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 40]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 40]					
组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	3(7.50)	22(55.00)	11(27.50)	4(10.00)	36(90.00)
对照组	1(2.50)	19(47.50)	8(20.00)	12(30.00)	28(70.00)
χ^2 值	5.000				
P值	0.025				

表3 两组患者的中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$, 分, n = 40)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, n = 40)						
组别	腰膝酸软		胁肋疼痛		头晕头痛	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.52 ± 0.87	0.98 ± 0.31 [#]	2.72 ± 0.68	0.75 ± 0.23 [#]	3.58 ± 0.82	0.82 ± 0.28 [#]
对照组	3.48 ± 0.91	1.23 ± 0.42 [#]	2.78 ± 0.71	0.96 ± 0.30 [#]	3.62 ± 0.93	1.06 ± 0.34 [#]
t值	0.201	3.029	0.386	3.513	0.204	3.446
P值	0.841	0.003	0.701	0.001	0.839	0.001

注:与本组治疗前比较, [#]P < 0.05。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, [#]P < 0.05 (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者相关蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s$, n = 40)

Tab. 4 Comparison of expression levels of relevant proteins between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 40)					
组别	SIRT1(μg/mg)		NF-κB(mmol/L)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	758.36 ± 119.57	1242.85 ± 157.58 [#]	19.75 ± 5.33	9.28 ± 3.12 [#]	
对照组	731.92 ± 124.31	1063.25 ± 184.27 [#]	19.26 ± 5.19	12.68 ± 3.49 [#]	
t值	0.969	4.685	0.416	4.593	
P值	0.335	0.000	0.478	0.000	

表5 两组患者MoCA, MMSE, ADL量表评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, n = 40)

Tab. 5 Comparison of MoCA, MMSE and ADL scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, n = 40)						
组别	MoCA		MMSE		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	22.69 ± 3.88	25.36 ± 3.25 [#]	21.21 ± 4.09	25.15 ± 2.35 [#]	52.17 ± 7.38	79.44 ± 6.32 [#]
对照组	22.15 ± 3.93	23.80 ± 3.12 [#]	21.19 ± 4.27	23.66 ± 2.31 [#]	52.65 ± 7.14	74.28 ± 5.34 [#]
t值	0.618	2.189	0.021	2.859	0.296	3.944
P值	0.538	0.032	0.983	0.005	0.768	0.000

表6 两组患者UPDRS分量表评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, n = 40)

Tab. 6 Comparison of UPDRS score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, n = 40)					
组别	UPDRS II		UPDRS III		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	24.37 ± 4.93	13.68 ± 3.95 [#]	31.09 ± 5.72	21.48 ± 4.36 [#]	
对照组	24.62 ± 5.11	17.58 ± 3.64 [#]	31.56 ± 5.18	26.71 ± 4.21 [#]	
t值	0.223	4.592	0.385	5.457	
P值	0.824	0.000	0.701	0.000	

3 讨论

帕金森病属神经系统疾病,患者运动功能受到影响,导致运动缓慢、震颤和僵硬,以及姿势不稳定和行走/平衡困难^[13]。认知功能障碍为其常见非运动症状之一,其按受损的程度分为帕金森病轻度认知障碍和帕金森病痴呆^[14]。帕金森病合并轻度认知障碍属中医“颤病”与“呆病”合病范畴,其发病机制为肝肾阴精不足,精亏于下,不能上荣于脑窍,致髓海空虚,元神失养,神明失聪,治疗主要以滋补肝肾、益精填髓为原则^[15]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,中医证候评分显著低于对照组,说明加用左归丸能进一步缓解临床症状。左归丸组方中,熟地黄补肾,山药补脾,山茱萸补肝,枸杞补精,川膝补血,菟丝子补肾中之气,鹿胶、龟胶补督任之元,从而共同改善患者的临床症状,提高疗效。刘宏等^[16]的研究也显示,左归丸可改善脑神经损伤,增强细胞活力,抑制细胞凋亡,从而提高临床疗效。

NF-κB为转录因子,可在脑神经损伤疾病中被激活,增加神经元损伤;SIRT1为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰化酶。相关研究显示,两者与认知功能损伤有关,SIRT1的升高可下调NF-κB活性,从而减轻认知功能损伤程度^[17]。本研究中,观察组患者治疗后的SIRT1蛋白表达水平显著高于对照组,NF-κB蛋白表达水平显著低于对照组,可能与左归丸具有滋补肝肾、益精填髓功效有关。李清瑜等^[18]的研究也显示,左归丸可调节SIRT1通路,改善机体氧化应激反应。

MoCA及MMSE量表均为认知功能筛查量表,常用于评估帕金森病患者的认知功能,其具有操作简单、检测项目多、灵敏度高等优势^[19]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的两量表评分均显著高于对照组,且ADL评分及UPDRS(Ⅱ,Ⅲ)评分均显著优于对照组,说明加用左归丸能进一步改善帕金森病轻度认知障碍患者的临床症状及生活能力。

综上所述,常规抗帕金森病治疗基础上佐以左归丸联合丁苯酞治疗,可进一步降低帕金森病伴轻度认知障碍患者的中医证候积分,改善其认知功能及日常生活能力。

参考文献

[1] 夏冬梅. 普拉克索联合盐酸美金刚治疗老年帕金森病疗效观察及对相关蛋白的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(22): 89-91.
[2] SIMON DK, TANNER CM, BRUNDIN P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.
[3] 邱志新, 王 雯, 郑建彪, 等. 芪参还五胶囊佐治气血亏虚型帕金森病临床观察[J]. 中国药业, 2022, 31(12): 105-108.
[4] 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.
[5] QIAN J, PEI Q, JING R, et al. Effects of butylphthalide on the