

苁蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片治疗帕金森病痴呆的临床研究^Δ

顾超^{1*}, 沈婷², 袁灿兴^{1#}, 安红梅¹, 顾婷婷¹, 张田丽¹(1.上海中医药大学附属龙华医院神经内科, 上海 200032; 2.上海市中医医院老年科, 上海 200071)

中图分类号 R742.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2377-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.20

摘要 目的:观察苁蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片对帕金森病痴呆(PDD)患者精神状态、生活质量的影响及安全性。方法:将60例PDD患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,各30例。两组患者均服用治疗帕金森病的药物,对照组患者在此基础上口服盐酸多奈哌齐片5 mg, qd;治疗组患者在对照组基础上加服苁蓉益肾颗粒2 g, bid。两组疗程均为6个月。观察两组患者治疗前后简易智能量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活活动量表(ADL-R)认知部分(ADAS-Cog)、ADL-R评分和中医症状积分,并比较两组患者不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者MMSE、MoCA、ADAS-Cog、ADL-R评分和中医症状积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者MMSE、MoCA评分均显著升高,ADAS-Cog、ADL-R评分和中医症状积分均显著降低,且治疗组评分显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:苁蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片能明显改善PDD患者精神状态和认知能力,缓解临床症状,且安全性较高。

关键词 帕金森病痴呆;苁蓉益肾颗粒;精神状态;认知能力;盐酸多奈哌齐片

Clinical Study on Congrong Yishen Granules Combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in the Treatment of Parkinson Disease with Dementia

GU Chao¹, SHEN Ting², YUAN Canxing¹, AN Hongmei¹, GU Tingting¹, ZHANG Tianli¹(1. Dept. of Neurology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China; 2. Dept. of Geriatrics, Shanghai Hospital of TCM, Shanghai 200071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects and safety of Congrong yishen granule combined with Donepezil hydrochloride tablet on mental state and quality of life in patients with Parkinson disease with dementia (PDD). METHODS: A total of 60 PDD patients were randomized into control group and treatment group, with 30 cases in each group. Both groups were given drugs for Parkinson disease. Control group was additionally given Donepezil hydrochloride tablet 5 mg, qd; treatment group was additionally given Congrong yishen granules 2 g, bid, on the basis of control group. The treatment lasted for 6 months in both groups. MMSE, MoCA, ADAS-Cog, ADL-R and TCM symptom score were observed in 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in MMSE, MoCA, ADAS-Cog, ADL-R or TCM symptom score between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, MMSE and MoCA score of 2 groups were increased significantly, while ADAS-Cog, ADL-R and TCM symptom score were decreased significantly; the treatment group were better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Congrong yishen granule combined with donepezil hydrochloride tablet can significantly improve mental state and cognitive ability of PDD patients, and relieve clinical symptoms with good safety.

KEYWORDS Parkinson disease with dementia; Congrong yishen granule; Mental state; Cognitive ability; Donepezil hydrochloride tablet

vical cancer: a retrospective study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(6):554-561.

[12] Lapresa M, Parma G, Portuesi R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update[J]. *Expert Rev*

Δ 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No.201540184);上海市科学技术委员会科研计划项目(No.16401931400);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划建设项目(No.ZY3-CCCX-2-1002);上海市“浦东新区院内制剂和经验方规范化临床验证”项目(No.PDYNZJ2015-19)

* 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗神经变性疾病。电话:021-64385700。E-mail:shdoctorchao@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗神经变性疾病。电话:021-64385700。E-mail:zhanmn@sina.com

Anticancer Ther, 2015, 15(10):1171-1181.

[13] Tian ZZ, Li S, Wang Y, et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(1):155-162.

[14] Li C, Ma C, Zhang W, et al. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer[J]. *Euro J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(5):557-561.

(收稿日期:2016-07-25 修回日期:2016-10-25)

(编辑:陶婷婷)

帕金森病(PD)属于中医学“颤证”范畴,又称为“震颤”“振掉”“震颤”,是一种以缓慢进展的静止性震颤、运动迟缓、肌张力增加和姿势步态出现障碍为主要临床表现的中枢神经系统退行性疾病^[1]。通常情况下,PD好发于60岁以上人群,发病率约为1%^[2]。近年来,随着社会人口结构趋于老龄化,PD发病率逐年上升,病程长且症状加重,严重影响患者生活质量,也给家庭、社会造成了沉重负担^[3]。

早期学者对PD患者的关注度主要集中在运动症状方面;随着对PD非运动症状(NMS)相关领域研究的深入,认知障碍在PD患者中的关注度日益增高^[4]。认知障碍是NMS的主要临床症状之一,视空间、执行功能受损以及注意力、记忆力、思维敏捷性减退是其主要表现形式^[5-6]。目前,认知障碍人群占PD患者的比例日益增大,因而,改善认知障碍等非运动功能障碍对于治疗PD具有重要意义。但遗憾的是,临床上缺乏对NMS有效的诊断及治疗方法。超过80%的PD患者会出现认知障碍的症状,若无有效的方法控制或治疗,随着疾病的进一步发展,部分患者会发展成帕金森病痴呆(PDD)^[7]。

目前,临床上缺乏明确治疗PDD的特效药物^[8]。盐酸多奈哌齐是现今用于治疗PDD的常见药物^[9-10]。它是一种胆碱酯酶抑制剂,一方面,能有效地改善认知障碍及相关精神症状;另一方面,它会加重PD的症状,尤其是震颤;此外,可能还伴随着腹泻、恶心、失眠等不良反应,从而影响治疗的整体效果^[11]。近年来,中医药逐渐得到国内外学者的广泛关注,应用中医或者中药治疗PDD已经成为研究热点^[12]。本研究以补肾填精为治疗原则,在此基础上,应用苁蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片对PDD患者进行治疗,观察其临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除及诊断标准

诊断标准:中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13],主要包括:记忆、判定、计算、识别、语言及思维能力等方面功能的下降,个性和人性特征发生变化。西医诊断标准^[14]:(1)表现出PD症状和体征;(2)痴呆且发生于PD之后;(3)除外盐酸苯海索等抗乙酰胆碱药物或其他药引起的智能衰退、帕金森氏综合征、PD之假性痴呆。

纳入标准:(1)符合上述诊断标准者;(2)年龄50~80岁;(3)首次发病;(4)缺血指数量表(HIS)评分<4分,简易智能量表(MMSE)评分<23分,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分<26分;(5)患者的视力、听力以及精神状态足以完成神经心理学测试;(6)营养状况良好,血糖和血脂正常范围,肝、肾功能良好。

排除标准:(1)有引起痴呆的其他疾病,如阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病(HD)、皮克病(Pick disease)等患者;(2)Hamilton抑郁量表(HMD)评分>8分者;(3)同时存在严重的神经功能缺损,如各种失语、失用或严重偏瘫等患者;(4)合并严重心、肝、肺、肾、内分泌系统及造血系统等严重原发性疾病者;(5)患有精神疾病及合

并癫痫者;(6)过敏体质或者对本药过敏的患者。

1.2 研究对象

选取2012年6月—2014年3月上海中医药大学附属龙华医院神经内科门诊和住院部收治的PDD患者60例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各30例。其中对照组患者男性17例,女性13例;平均年龄(70.03±8.97)岁;平均受教育年限(6.01±3.99)年。治疗组患者男性16例,女性14例;平均年龄(69.59±8.18)岁,平均受教育年限(6.47±3.66)年。两组患者性别、年龄、受教育年限等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均口服PD治疗药物,同时对照组患者口服盐酸多奈哌齐片(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20030472,规格:5 mg)5 mg,qd;治疗组患者在对照组基础上加服苁蓉益肾颗粒(内蒙古兰太药业有限责任公司,批准文号:国药准字Z20030099,规格:每袋装2 g)2 g,bid。两组患者疗程均为6个月。

1.4 观察指标

(1)比较两组患者治疗前后的MMSE、MoCA、日常生活活动量表(ADL-R)认知部分(ADAS-Cog)、ADL-R评分^[15-18]。(2)比较两组患者治疗前后中医症状积分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13],医师对证候所有项目进行打分,0分代表无,2分代表轻度,4分代表中度,6分代表重度^[19]。中医辨证标准可参照田金洲等^[20]拟订的“血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准”。(3)两组患者治疗前后检查血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图等,评价不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后MMSE、MoCA、ADAS-Cog、ADL-R评分比较

治疗前,两组患者MMSE、MoCA、ADAS-Cog、ADL-R评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者MMSE、MoCA评分显著升高,ADAS-Cog、ADL-R评分显著降低,且治疗组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

治疗前,两组患者中医症状积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组患者中医症状积分显著降低,且显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后中医症状积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 不良反应

两组患者的体温、心率、血压、体质量等基础指标相对平稳,肝、肾功能及心电图检查亦无异常变化。两组

表1 两组患者治疗前后MMSE、MoCA、ADAS-Cog、ADL-R评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 1 Comparison of MMSE, MoCA, ADAS-Cog and ADL-R scale between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	MMSE评分		MoCA评分		ADAS-Cog评分		ADL-R评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	15.61±2.38	17.08±2.53**	16.81±3.29	18.13±3.58**	21.69±8.36	15.98±7.69**	51.87±9.47	38.66±8.21**
对照组	30	15.78±2.69	16.31±2.47*	16.09±3.65	17.78±3.66*	21.03±8.78	18.17±7.31*	51.01±9.33	45.59±7.17*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of TCM symptom score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	中医症状积分	
		治疗前	治疗后
治疗组	30	18.67±5.36	9.68±3.73**
对照组	30	18.12±5.17	18.01±5.08

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

中医文献中未有专门针对PDD的相关描述,因PDD是由PD引起的痴呆,与一般痴呆不同,故不能简单归纳在中医“呆病”等范畴内。根据PDD的症状及其相关研究,其病机多为肾精亏虚、脾失健运、痰浊阻窍、脑神失养,病久阴阳两虚。

研究人员通过对PDD的相关研究进行归纳整理,发现其中医证型主要有痰浊阻窍、肾精亏虚、气血瘀滞^[21-22]。从组织结构上来看,肾与脑可以通过经络相互络属,紧密地联系在一起。苁蓉益肾颗粒是以填精益肾、补肾健脾、养心安神为治则的处方。方中肉苁蓉味甘、咸,性温,有补肾、益精血的作用。《本草经疏》曰:“肉苁蓉,滋肾补精血之要药。”现代研究证明,肉苁蓉具有抗衰老的药理作用,可明显增强实验小鼠的红细胞超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低其心肌脂褐质的含量^[23]。菟丝子性味甘温,有补肾益精、养肝明目的作用。《本草汇言》中形容菟丝子“补肾养肝,温脾助胃之药也。但补而不峻,温而不燥,故入肾经,虚可以补,实可以利,寒可以温,热可以凉,湿可以燥,燥可以润。”巴戟天性味辛甘、温,有补肾助阳、强筋壮骨、祛风除湿的作用^[24]。《本草汇》曰:“巴戟天,为肾经血分之药,盖补助元阳则胃气滋长,诸虚自退,其功可居草薢、石斛之上。”以上3味药共奏补肾填精之效,配以白茯苓、五味子、车前子健脾渗湿、养心安神。

盐酸多奈哌齐是一种可逆性的乙酰胆碱酯酶抑制剂,可高选择性抑制突触后膜的乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱酯的水解作用,增加神经细胞突出间隙乙酰胆碱的浓度,从而改善患者的血管性认知功能^[22]。

MMSE是目前使用广泛且可较为全面评估患者智力和认知能力的量表,可用于PDD的筛查;MoCA是常用于快速评估认知功能的量表;ADL-R可用于辅助评定患者日常生活能力和痴呆的诊断^[19];ADAS-Cog可用于

轻中度痴呆治疗药物的临床疗效评估^[18]。本研究结果显示,治疗后,两组患者的MMSE与MoCA评分显著增加,ADAS-Cog、ADL-R评分和中医症状积分显著降低,且治疗组评分显著优于对照组,说明苁蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片可显著提高PDD患者的生活自理能力,但药物的具体作用机制还有待进一步的研究阐明。从患者的中医症状来看,PDD患者常伴有腰膝酸软、头晕耳鸣、少寐多梦的症状;治疗后,这些症状得到了明显改善,中医症状总积分也显著降低。

综上所述,苁蓉益肾颗粒联合盐酸多奈哌齐片能明显改善PDD患者精神状态和认知能力,缓解临床症状,且未见明显不良反应。目前临床还未有治疗PDD的有效方法,若能在PDD的发病早期采取药物干预,预防和延缓PDD的发生与发展,可有效降低PDD的发病率。对PDD的治疗不仅要完善其诊断标准,还需要探究其发病机制,通过对其机制的深入了解,从多环节、多靶点等途径研发相关抗PDD的有效药物,从而在PDD的防治方面取得突破。

参考文献

- [1] Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 86(6): 566-576.
- [2] Darweesh SK, Koudstaal PJ, Stricker BH, et al. Trends in the incidence of Parkinson disease in the general population: the Rotterdam study[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(11):1018-1026.
- [3] 万鸿平, 胡小红. 帕金森病患者的抑郁与认知功能障碍[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(7):15-17.
- [4] Pavese N. PET studies in Parkinson's disease motor and cognitive dysfunction[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(1):S96-S99.
- [5] Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2003, 16(4):193-210.
- [6] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(8):1239-1245.
- [7] Dag Aarsland MD, Zaccai J, Carol Brayne MD. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2005, 20(10):1255-1263.
- [8] Beavan MS, Schapira AH. Glucocerebrosidase mutations

双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的临床观察^Δ

石永强*, 赵向阳, 王小平, 陈跃, 王辉, 吴新国, 荆扬, 宋用强(南京市溧水区人民医院消化科, 南京 211200)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2380-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.21

摘要 目的:观察双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的幽门螺杆菌(Hp)阳性慢性萎缩性胃炎(CAG)的临床疗效及安全性。方法:将伴有焦虑抑郁的Hp阳性CAG患者100例按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予标准三联疗法(雷贝拉唑+阿莫西林克拉维酸+左氧氟沙星)治疗;观察组患者在对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊0.42 g,tid。两组患者疗程均为14 d。观察两组患者临床疗效、Hp根除率及治疗前后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,并比较不良反应发生情况。结果:观察组患者临床总有效率为94.0%、Hp根除率为92.0%,明显高于对照组的76.0%与78.0%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者HAMA、HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者HAMA、HAMD评分显著降低,且观察组评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率为4.0%,显著低于对照组的20.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的Hp阳性CAG疗效显著,可显著提高Hp根除率,明显改善患者焦虑抑郁状态,降低不良反应发生率。

关键词 益生菌;慢性萎缩性胃炎;焦虑;抑郁;幽门螺杆菌;双歧杆菌三联活菌胶囊

Clinical Observation of Bifidobacterium Triple Viable Capsules in the Adjunctive Treatment of Hp Positive Chronic Atrophic Gastritis Complicated with Anxiety-depression

SHI Yongqiang, ZHAO Xiangyang, WANG Xiaoping, CHEN Yue, WANG Hui, WU Xinguo, JING Yang, SONG Yongqiang (Dept. of Gastroenterology, Nanjing Lishui District People's Hospital, Nanjing 211200, China)

- and the pathogenesis of Parkinson disease[J]. *Ann Med*, 2013,45(8):511-521.
- [9] Sawada H, Oeda T. Protocol for a randomised controlled trial: efficacy of donepezil against psychosis in Parkinson's disease (EDAP)[J]. *BMJ Open*, 2013,3(9):e003533.
- [10] Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(10):1230-1238.
- [11] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2004,5(4):263-268.
- [12] Wu N, Song L, Yang XX, et al. Effects of Chinese herbal medicine Tianqi pingchan granule on G protein-coupled receptor kinase 6 involved in the prevention of levodopa-induced dyskinesia in rats with Parkinson disease[J]. *Zhong Xi Yi Jiehe Xuebao*, 2012,10(9):1018-1024.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:91-99.
- [14] 张颖冬. 帕金森病痴呆的表现特点与临床诊断[J]. *内科理论与实践*, 2009,4(4):251-255.
- [15] 顾超,袁灿兴,沈婷,等. 地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病患者50例临床观察[J]. *中医杂志*, 2014,55(6):482-485.
- [16] 郑观成. 脑老化与老年痴呆[M]. 上海:上海科学技术出版社,1995:229-231.
- [17] 冯锋,韩学青,陈建,等. 日常生活活动能力量表在痴呆筛查中的应用[J]. *临床精神医学杂志*, 2004,14(4):193-194.
- [18] 于欣,王华丽,李淑然,等. ADAS-Cog中文版区分轻、中度阿尔茨海默病的能力[J]. *中国心理卫生杂志*, 2005, 19(1):31-33.
- [19] 田金洲. 血管性痴呆[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:386-389.
- [20] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准:研究用[J]. *中国老年学杂志*, 2002,22(5):329-331.
- [21] 林爽,张迎,韩晶,等. 华生关怀理论对老年痴呆症患者的临床干预效果[J]. *现代生物医学进展*, 2015,15(18):3558-3560.
- [22] 马立华. 盐酸多奈哌齐片联合银杏叶片治疗老年血管性认知障碍分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015,18(4):102-103.
- [23] 李福香,徐敏,王键,等. 肉苁蓉的药理学研究现状与展望[J]. *安徽农学通报*, 2006,12(13):92-93.
- [24] 明·倪朱谟. 本草汇言:明代本草名著校注[M]. 北京:中医古籍出版社,2005:325-358.

Δ 基金项目:南京市医学科技发展项目(No.YKK14199)

* 主治医师,硕士。研究方向:胃肠病学。电话:025-56232115。

E-mail: syqqq666@163.com

(收稿日期:2016-06-12 修回日期:2016-09-06)

(编辑:黄欢)