中图分类号:R932;R285.6　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2023)23－0118－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.23.027

平颤舒筋汤联合盐酸苯海索对帕金森病患者认知功能及多巴胺功能的影响*

程韦豪,李佩珊△,季　静,刘卫国

(南京医科大学附属脑科医院,江苏 南京　210029)

摘要:目的　探讨平颤舒筋汤联合盐酸苯海索治疗帕金森病的临床疗效,以及对患者认知功能及多巴胺功能的影响。**方法**　选取医院2021年6月至2022年6月收治的帕金森病患者106例,按信封盲选法分为观察组和对照组,各53例。对照组患者予盐酸苯海索联合普拉克索治疗,观察组患者予盐酸苯海索联合平颤舒筋汤治疗,均治疗3个月。**结果**　观察组治疗总有效率为94.34%,显著高于对照组的79.25%($P<0.05$);治疗后,两组患者的中医证候积分、帕金森病综合评分量表(UPDRS)评分、39项帕金森病生存质量量表(PDQ－39)评分均显著降低($P<0.05$),蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分均显著升高($P<0.05$),且观察组均显著优于对照组($P<0.05$);观察组患者脑内多巴胺水平及血清5－羟色胺、神经营养因子－3、脑源性神经营养因子、血管内皮生长因子表达水平均显著高于对照组($P<0.05$),胱抑素C、肿瘤坏死因子－α表达水平均显著低于对照组($P<0.05$),且观察组均显著优于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(11.32% 比 18.87%,$P>0.05$)。**结论**　平颤舒筋汤联合盐酸苯海索治疗帕金森病的临床疗效良好,能有效改善患者的临床症状,缓解认知功能障碍,提高脑内多巴胺能神经元功能及神经营养因子水平,抑制炎性反应,且安全性较好。

关键词:平颤舒筋汤;盐酸苯海索;帕金森病;认知功能;多巴胺

Effect of Pingchan Shujin Decoction Combined with Benzhexol Hydrochloride on Cognitive Function and Dopamine Function in Patients with Parkinson's Disease

CHENG Weihao, LI Peishan, JI Jing, LIU Weiguo

(The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China　210029)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of Pingchan Shujin Decoction combined with benhexol hydrochloride in the treatment of Parkinson's disease, and its effect on cognitive function and dopamine function of patients. **Methods**　A total of 106 patients with Parkinson's disease admitted to the hospital from June 2021 to June 2022 were selected and divided into the observation group and the control group by the envelope blind selection method, with 53 cases in each group. The patients in the control group were treated with benhexol hydrochloride combined with Pramipexole, while the patients in the observation group were treated with benhexol hydrochloride combined with Pingchan Shujin Decoction. Both groups were treated for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.34%, which was significantly higher than 79.25% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score, and Parkinson's Disease Questionnaire－39 (PDQ－39) score in the two groups were significantly lower than those before treatment, while the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score in the two groups was significantly higher than that before treatment, and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$); the expression levels of dopamine, serum 5－hydroxytryptamine (5－HT), neurotrophic factor 3 (NT－3), brain－derived neurotrophic factor (BDNF), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the expression levels of cystatin C (CysC) and tumor necrosis factor－α (TNF－α) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (11.32% *vs.* 18.87%, $P>0.05$). **Conclusion**　Pingchan Shujin Decoction combined with benhexol hydrochloride is effective and safe in the treatment of Parkinson's disease, which can effectively improve patients' clinical symptoms, alleviate cognitive dysfunction, enhance the function of dopamine neurons and levels of neurotrophic factors in the brain, and inhibit inflammatory reactions.

Key words: Pingchan Shujin Decoction; benhexol hydrochloride; Parkinson's disease; cognitive function; dopamine

帕金森病属神经系统退行性疾病,临床症状表现主要为四肢僵硬不协调、静息性震颤、声带麻痹、动作迟缓等[1]。现代病理学研究认为,多巴胺神经元缺失及黑质致密部和纹状体功能异常是导致帕金森病的主要

*基金项目:江苏省中医药管理局科技发展专项项目[2020ZX17]。

第一作者:程韦豪,男,大学本科,主治中医师,研究方向为中西医结合治疗帕金森病,(电子信箱)18114924579@163.com。

△通信作者:李佩珊,女,硕士,主治中医师,研究方向为中西医结合治疗帕金森病,(电子信箱)906491084@qq.com。

原因[2]。其好发于中老年群体，65岁以上中老年人帕金森病患病率约为1.7%[3]，不仅会累及运动功能，还会造成认知功能障碍，严重时可发展成痴呆，降低生活质量，增加家属及社会负担。盐酸苯海索是临床治疗帕金森病的常用药物，能有效控制病情进展，缓解临床症状。但单一用药起效慢，不能有效改善患者的认知功能障碍，且部分患者治疗后出现记忆力减退现象[4]。中医学认为，帕金森病的病机与肝风内动、筋脉失养、气血双亏有关。平颤舒筋汤由黄芪、黄精、熟地黄、牛膝、白芍、当归、石菖蒲、龟板、鳖甲、牡蛎、远志、人参、鹿茸13味中药材组方，具有平肝疏风、滋阴补肾、活血行气等功效[5]。为此，本研究中探讨了平颤舒筋汤联合盐酸苯海索治疗帕金森病的临床疗效，以及对患者认知功能和多巴胺功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国帕金森病的诊断标准（2016版）》中帕金森病的诊断标准[6]，参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准（试行）》进行中医学诊断[7]；年龄大于40周岁；帕金森病Hoehn Yahr分期[8]为Ⅰ－Ⅳ期；原发性帕金森病；病程不超过3年；蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分不超过25分。本研究方案遵守《世界医学协会赫尔辛基宣言》中的相关伦理要求，经我院医学伦理委员会批准（批件号为STY12－2X－2020＜025＞），患者签署知情同意书。

排除标准：既往心脑血管病史（脑梗死、脑卒中、脑膜炎、阿尔兹海默症等）；合并癫痫；合并外伤性颅脑损伤继发帕金森病；合并恶性肿瘤或严重免疫系统、血液系统疾病；合并心、肝、肾等脏器功能障碍；合并脑部手术史。

病例选择与分组：选取我院2021年6月至2022年6月收治的帕金森病患者106例，按信封盲选法分为观察组和对照组，各53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。

表1 两组患者一般资料比较（$n=53$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=53$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	病程（$\bar{X}\pm s$，年）	体质量指数（$\bar{X}\pm s$，kg/m²）
对照组	31/22	54.24±6.12	1.24±0.86	24.25±2.12
观察组	28/25	56.24±7.58	1.44±0.68	24.67±1.87
χ^2/t值	0.344	1.459	1.328	1.082
P值	0.558	0.138	0.187	0.282

1.2 方法

对照组患者予盐酸苯海索片（上海中华药业有限公司，国药准字H31020300，规格为每片2 mg），初始剂量为4 mg/d、每日3次，用药15 d后增至8 mg/d；盐酸普拉克索片（天津红日药业股份有限公司，国药准字H20213572，规格为每片0.25 mg＜按$C_{10}H_{17}N_3S\cdot 2HCl\cdot H_2O$计＞），初始剂量为0.125 mg/d、每日2次，用药28 d后增至0.375 mg/d、每日3次。共治疗3个月。

观察组患者予盐酸苯海索（同法用量同对照组）联用平颤舒筋汤。组方：黄芪60 g，黄精、熟地黄各30 g，牛膝、白芍各20 g，当归、石菖蒲、龟板、鳖甲、牡蛎各15 g，远志12 g，人参10 g，鹿茸1 g。取水煎剂400 mL，每日1剂，早、晚2次分服。共治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：1）中医证候积分。根据患者运动迟缓、肢体拘痉、头部和四肢静息型震颤、颈背僵直、舌嫩苔少、脉弦细等主要症状的严重程度分为正常、轻度、中度、重度，主症分别计0，2，4，6分；次症分别计0，1，2，3分。2）认知功能。采用MoCA[9]评估，包括记忆、语言、注意与集中、视结构技能、执行功能、抽象思维、定向力、计算8个项目，总分为30分。≤25分为认知功能障碍，≥26分正常。3）生活质量。采用39项帕金森病生存质量量表（PDQ－39）[10]评估，包括8个领域，分值0～159分，评分越高，表明生活质量越差。4）病情程度。采用帕金森病综合评分量表（UPDRS）[11]评估，包括精神、行为与情绪、运动检查、日常生活活动、运动并发症等，分值0～147分，评分越高，表明病情越严重。5）脑内多巴胺水平。采用ML－2001型脑电超慢涨落分析仪（北京老同仁光电技术有限公司）分析脑内多巴胺熵值。6）血清指标水平。采集患者治疗前后空腹外周静脉血各5 mL，离心（转速为2 500 r/min）15 min，吸取上清液，置冻存管中，于－80 ℃条件下保存，待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清5－羟色胺（5－HT）、神经营养因子－3（NT－3）、脑源性神经营养因子（BDNF）、胱抑素C（CysC）、肿瘤坏死因子－α（TNF－α）、血管内皮生长因子（VEGF）水平，操作步骤按试剂盒说明书进行。7）安全性。统计患者治疗期间不良反应发生情况，包括便秘、头晕恶心、厌食、嗜睡。

疗效判定[7]：显效，临床症状明显好转，中医证候积分减少高于70%；有效，临床症状改善，中医证候积分减少30%～70%；无效，临床症状未改善或加重，中医证候积分减少低于30%。总有效＝显效＋有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料均满足正态分布，并以$\bar{X}\pm s$表示，组间及组内比较分别行独立样本t检验和配对样本t检验；计数资料以率（%）表示，组间比较行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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),$n=53$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	28(52.83)	14(26.42)	11(20.75)	42(79.25)
观察组	34(64.15)	16(30.19)	3(5.66)	50(94.34)
χ^2值				5.267
P值				0.022

表3 两组患者中医证候积分和UPDRS评分比较($\bar{X}\pm s$,分,$n=53$)

Tab. 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score and UPDRS score between the two groups ($\bar{X}\pm s$, point, $n=53$)

组别	中医证候积分		UPDRS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20.67±2.56	14.52±1.86[a]	108.92±11.13	76.28±8.97[a]
观察组	21.47±3.11	12.11±1.52[a]	105.64±10.88	62.89±7.54[a]
t值	1.446	7.304	1.534	8.319
P值	0.151	<0.001	0.128	<0.001

注:与本组治疗前比较,[a]$P<0.05$。表4和表6同。

Note: Compared with those before treatment, [a]$P<0.05$ (for Tab. 3 - 4 and Tab. 6).

表4 两组患者MoCA和PDQ-39评分比较($\bar{X}\pm s$,分,$n=53$)

Tab. 4 Comparison of MoCA and PDQ-39 scores between the two groups ($\bar{X}\pm s$, point, $n=53$)

组别	MoCA评分		PDQ-39评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.25±2.03	19.24±2.12[a]	116.46±15.24	80.21±10.46[a]
观察组	13.74±1.87	21.56±2.38[a]	112.57±12.38	64.73±8.53[a]
t值	1.345	5.299	1.442	8.350
P值	0.181	<0.001	0.152	<0.001

表5 两组患者脑内多巴胺熵值比较($\bar{X}\pm s$,$n=53$)

Tab. 5 Comparison of entropy values of dopamine in the brain between the two groups ($\bar{X}\pm s$, $n=53$)

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	3.38±0.52	3.96±0.41	6.721	<0.001
观察组	3.33±0.45	4.26±0.41	12.312	<0.001
t值	0.529	3.767		
P值	0.598	<0.001		

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=53$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n=53$]

组别	便秘	头晕恶心	厌食	嗜睡	合计
对照组	2(3.77)	4(7.55)	3(5.66)	1(1.89)	10(18.87)
观察组	3(5.66)	2(3.77)	1(1.89)	0(0)	6(11.32)
χ^2值	0.210	0.707	1.039	1.010	1.178
P值	0.647	0.401	0.308	0.315	0.278

3 讨论

帕金森病是好发于中老年人群的第二大神经退行性疾病,病因复杂。据报道,脑多巴胺能神经元缺失是该病的发病基础,随着年龄的增长,脑纹状体中多巴胺水平逐渐降低,进而诱发中老年人患病[12]。常见西药治疗药物通过选择性阻断纹状体的胆碱能神经通路或补充多巴胺水平,从而发挥缓解临床症状的作用,短期内疗效较好,长期使用不仅药品不良反应较多,且对患者的病情进展无明显抑制作用。

中医学中将帕金森病纳入颤证范畴,认为帕金森病与肝风内动存在密切关系。明代《赤水玄珠》记载:“颤振者,人手足摇动,如抖擞之状……风之象也。”[5]《素问·阴阳应象大论》记载:“风气通于肝……风胜则动。”[13]五行学说中肝对木,肝气升调则木火上盛,火旺则阴虚,表明帕金森病患者阴阳失衡,阳盛抑阴,则肾阴亏虚,肾藏精血,肾阴不足则血虚,血为气之母。故认为肝肾阴虚、气血双亏为帕金森病的常见病机[14]。帕金森病患者年龄偏大,多体虚痰浊,气血巡行不畅使筋脉濡养欠缺,则肢体拘痉。故中医以补益肝肾、熄风平颤、补气养血为治疗原则。平颤舒筋汤是在益气平肝汤的基础上根据治疗经验加减而得。方中,黄芪可益气固表、托毒排脓,有效活性成分黄芩皂苷、多糖及黄酮类成分可发挥抗氧化应激、抗炎、抗惊厥、保护神经系统等作用[14];人参大补元气,安神益智,通过增强胞间连接促进神经元新生和血管生成,达到保护神经损伤的功效[15];黄精为补益类药,可补气除湿安五脏,久服轻身延年,其提取物能有效抑制乙酰胆碱酶活性、抑炎和保护神经[16];熟地黄为补益类药,可滋阴补肾,益精填髓;牛膝补肝肾,强筋骨,逐瘀通经,牛膝多肽具有抑制

表6 两组患者血清指标水平比较($\bar{X}\pm s$,$n=53$)

Tab. 6 Comparison of serum index levels between the two groups ($\bar{X}\pm s$, $n=53$)

组别	5-HT(ng/mL)		NT-3(ng/mL)		BDNF(ng/mL)		CysC(ng/mL)		TNF-α(pg/mL)		VEGF(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	167.42±26.36	238.54±37.68[a]	17.87±2.52	31.31±3.46[a]	12.13±2.81	17.74±3.26[a]	1.24±0.36	1.14±0.27[a]	58.61±6.77[a]	34.24±4.79[a]	301.62±42.18	349.56±40.32[a]
观察组	162.22±24.17	307.84±41.26[a]	17.62±2.37	37.82±4.61[a]	11.96±2.79	22.53±3.42[a]	1.27±0.32	0.93±0.24[a]	60.26±7.31[a]	25.57±4.35[a]	292.45±39.37	387.76±42.50[a]
t值	1.059	9.029	0.526	8.222	0.313	7.381	0.453	4.232	1.206	9.755	1.157	4.747
P值	0.292	<0.001	0.600	<0.001	0.755	<0.001	0.651	<0.001	0.231	<0.001	0.250	<0.001

氧化应激和炎性反应的神经毒性，可减轻脑损伤[17]；白芍养血平肝，柔肝敛阴，白芍皂苷具有神经元保护作用[18]；当归补血活血，调经止痛，润肠通便；远志安神益智，祛痰补肾，当归－远志提取物能抑制黑质致密部和纹状体酪氨酸羟化酶活性减弱，保护神经元，抑制多巴胺丢失[19]；石菖蒲醒神益智、开窍化痰，龟板和鳖甲益肾强骨、滋阴潜阳；牡蛎安神止惊；鹿茸壮肾益精，强筋骨。诸药合用，共奏熄风止痉、滋养肝肾、补益气血之效。本研究结果显示，观察组治疗总有效率显著高于对照组，且治疗后中医证候积分及UPDRS评分均显著低于对照组，表明平颤舒筋汤联合盐酸苯海索治疗帕金森病疗效良好，能有效改善患者的临床症状。分析原因，平颤舒筋汤标本兼治，补肝肾又益智通窍，联合西药协同改善患者的运动和认知功能障碍。

多巴胺和5－HT是大脑重要的单胺类神经递质，广泛分布于中脑黑质、视网膜和下丘脑。多巴胺水平降低使大脑神经冲动的传导受阻，导致大脑与身体其他部位的联系中断，丧失控制权[20]。5－HT与多巴胺具有拮抗作用，帕金森病患者体内多巴胺水平降低，导致5－HT水平降低[12]。本研究结果显示，观察组患者治疗后的脑部多巴胺、5－HT水平均显著升高，且显著高于对照组。NT－3，BDNF，VEGF均为神经营养因子，能发挥稳定神经元细胞的功能，其中BDNF能在帕金森病发病早期增加多巴胺能神经元的活性，NT－3和VEGF可调节神经血管营养供应及增加突触活性，保护神经[21]。本研究结果显示，观察组患者治疗后的血清NT－3，BDNF，VEGF水平均显著高于对照组。CysC和TNF－α是促炎因子，可诱导帕金森病神经炎性反应，损伤神经细胞。TNF－α水平升高会增加多巴胺能神经元细胞凋亡，诱导退行性病变；CysC作用于血管内皮，加剧血管炎性反应。本研究结果显示，观察组患者治疗后的血清CysC和TNF－α水平均显著低于对照组，表明平颤舒筋汤联合盐酸苯海索可有效调节神经营养因子水平，抑制神经炎性反应。两组不良反应发生率相当，表明平颤舒筋汤联合盐酸苯海索治疗安全性好。

综上所述，平颤舒筋汤联合盐酸苯海索治疗帕金森病的临床疗效良好，可有效改善患者的临床症状，缓解认知功能障碍，提高脑内多巴胺能神经元功能及神经营养因子的水平，抑制炎性反应，且安全性较好。

参考文献

[1] 方登富，蒋世杰，柯　莉，等．丁苯酞联合舍曲林对帕金森病合并抑郁症患者认知功能及血清NT－3、BDNF、5－HT水平的影响[J]．贵州医科大学学报，2023，48(1)：99－103.
[2] 朴　颖，宋艺兰，李良昌，等．牡丹皮乙醇提取物对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元功能障碍的保护作用[J]．延边大学医学学报，2021，44(2)：89－92.
[3] 王　丹，梁铁生．帕金森病患者神经递质网络与乙酰胆碱代谢的关系[J]．检验医学与临床，2020，17(2)：269－272.
[4] 李　磊．盐酸苯海索治疗帕金森病及帕金森综合征的临床效果分析[J]．智慧健康，2022，8(33)：94－98.
[5] 宋　蕾，宋世雄，牛荣荣，等．平颤舒筋汤治疗早期帕金森病疗效及对多巴胺、神经营养因子、炎性因子的影响[J]．现代中西医结合杂志，2022，31(17)：2418－2422.
[6] 刘　军．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.
[7] 隆呈祥．中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)[J]．山东中医学院学报，1992(6)：55.
[8] AMBONI M，STOCCHI F，ABBRUZZESE G，et al. Prevalence and associated features of self－reported freezing of gait in Parkinson disease：The DEEP FOG study[J]. Parkinsonism Relat Disord，2015，21(6)：644－649.
[9] SHI D，CHEN X，LI Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post－stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs：a systematic review and meta－analysis[J]. Neurol Sci，2018，39(4)：705－716.
[10] 董琳瑞，常青青，马建军，等．帕金森病患者自主神经功能障碍与认知障碍的相关性研究[J]．中国全科医学，2023，26(12)：1450－1455.
[11] 姚凯锋，朱向阳，李　嘉，等．血清MIF、LRRK2表达联合UPDRS评分对帕金森病的诊断价值及其与疾病分期的关系分析[J]．临床和实验医学杂志，2023，22(2)：120－123.
[12] 岳术义，冀学红，李瑞莲，等．丁苯酞联合多巴丝肼治疗老年帕金森病临床评价[J]．中国药业，2020，29(8)：115－117.
[13] 杨路红，殷文俊，王业群．滋肾平颤方结合熄风止颤针刺疗法治疗老年帕金森病临床效果观察[J]．四川中医，2022，40(11)：151－154.
[14] DONG Q，LI Z，ZHANG Q，et al. Astragalus mongholicus Bunge (Fabaceae)：Bioactive Compounds and Potential Therapeutic Mechanisms Against Alzheimer′s Disease[J]. Front Pharmacol，2022，13(1)：1－14.
[15] KIM M，MOK H，YEO WS，et al. Role of ginseng in the neurovascular unit of neuroinflammatory diseases focused on the blood－brain barrier[J]. J Ginseng Res，2021，45(5)：599－609.
[16] WANG F，CHEN H，HU Y，et al. Integrated comparative metabolomics and network pharmacology approach to uncover the key active ingredients of Polygonati rhizoma and their therapeutic potential for the treatment of Alzheimer′s disease[J]. Front Pharmacol，2022，13(1)：1－18.
[17] WANG Y，GE X，YU S，et al. Achyranthes bidentata polypeptide alleviates neurotoxicity of lipopolysaccharide－activated microglia via PI3K / Akt dependent NOX2 / ROS pathway[J]. Ann Transl Med，2021，9(20)：1－18.
[18] 刘　京，刘得水，张英博，等．牛膝－白芍配伍对帕金森病