中图分类号：R969.4；R2－031；R971　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)09－0093－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.09.020

左归丸联合丁苯酞治疗帕金森病轻度认知障碍临床研究*

贾志卫，郑建彪△，苏富存

（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治疗帕金森病轻度认知障碍(PD－MCI)的临床疗效。**方法**　选取医院2022年6月至2023年6月收治的PD－MCI患者80例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各40例。两组患者均口服丁苯酞，观察组患者加用左归丸。两组患者均连续治疗8周。**结果**　观察组总有效率为95.00%，显著高于对照组的77.50%($P<0.05$)。治疗后，两组患者的中医证候积分、统一帕金森病评分量表(UPDRS)评分及血清同型半胱氨酸水平均显著降低($P<0.05$)，简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活活动能力量表(ADL)评分及血清尿酸水平均显著升高($P<0.05$)，且观察组均显著优于对照组($P>0.05$)。观察组和对照组不良反应发生率相当(7.50% 比 10.00%，$P>0.05$)。**结论**　左归丸联合丁苯酞治疗PD－MCI的临床疗效良好，能有效改善患者的认知功能和日常生活活动能力，减轻氧化应激反应，且安全性良好。

关键词：左归丸；丁苯酞；帕金森病；轻度认知障碍；临床疗效

Clinical Study of Zuogui Pills Combined with Butylphthalide in the Treatment of Mild Cognitive Impairment in Parkinson′s Disease

JIA Zhiwei, ZHENG Jianbiao, SU Fuchun

(Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei, China　061000)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of Zuogui Pills combined with butylphthalide in the treatment of mild cognitive impairment in Parkinson′s disease (PD－MCI). **Methods**　A total of 80 patients with PD－MCI admitted to the hospital from June 2022 to June 2023 were randomly 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 orally administered with butylphthalide, while the patients in the observation group received additional treatment with Zuogui Pills. Both groups were treated continuously for eight weeks. **Results**　The total effective rate in the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 77.50% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Unified Parkinson′s Disease Rating Scale (UPDRS) scores, and the levels of serum homocysteine in the two groups significantly decreased ($P<0.05$), while the Mini－Mental State Examination (MMSE) scores, Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) scores, Activities of Daily Living (ADL) scores, and the levels of serum uric acid significantly increased ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the observation group and the control group (7.50% *vs.* 10.00%, $P>0.05$). **Conclusion**　Zuogui Pills combined with butylphthalide have good clinical efficacy and safety in the treatment of PD－MCI, which can effectively improve patients′ cognitive function and activities of daily living, and reduce oxidative stress reactions.

Key words: Zuogui Pills; butylphthalide; Parkinson′s disease; mild cognitive impairment; clinical efficacy

认知障碍是帕金森病的常见症状，近50%的帕金森病患者在患病后会逐渐出现不同程度的认知损害[1]。根据帕金森病患者的认知损害程度，可将其分为帕金森病轻度认知障碍(PD－MCI)和帕金森病痴呆，当病情进展为帕金森病痴呆时会对患者的生活质量和社会功能造成严重影响，而PD－MCI是导致疾病进展为帕金森病痴呆的独立危险因素[2]，故早期诊断和干预PD－MCI至关重要。目前，西医多采用胆碱酯酶抑制剂、石杉碱甲等药物治疗及认知功能训练、有氧运动、重复经颅磁刺激等非药物治疗方式，但疗效有限，且不良反应明显[3]。PD－MCI在中医属“颤病”“呆病”范畴，认为其与肝肾联系紧密，肝肾阴精不足、精髓亏虚是其主要发病机理[4]。中医药强调个体化辨证施治，与西药结合可通过多靶点、多途径提高疗效。因此，本研究中探讨了左归丸联合丁苯酞治疗PD－MCI的临床疗效。现报道如下。

*基金项目：河北省中医药管理局中医药类科学研究课题计划[2023260]。

第一作者：贾志卫，男，硕士，主治医师，研究方向为中西医结合治疗老年病及神经系统疾病，(电子信箱)jzwei1116@126.com。

△通信作者：郑建彪，男，大学本科，副主任医师，研究方向为中西医结合治疗帕金森病及脑血管病，(电子信箱)hbcz2078915@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：西医诊断符合《中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南（2020版）》中相关标准[5]；中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则（试行）》中肝肾阴虚型辨证标准[6]；年龄55～80岁；帕金森病修正（H－Y）分级≤3级；能完成量表测评。本研究方案经我院医学伦理委员会批准[批件编号为CZX2022062（申）]，患者及家属签署知情同意书。

排除标准：接受过可能影响认知的干预；其他原因造成的认知障碍；多脏器功能不全；继发性帕金森综合征、帕金森叠加综合征；其他严重精神疾病；认知功能严重下降，达痴呆标准；过敏体质。

脱落/剔除标准：依从性差；出现严重不良反应；病例资料不完整；病情恶化威胁生命；不规范用药；由于各种原因未实施治疗；无法判断疗效。

病例选择与分组：选取我院2022年6月至2023年6月收治的PD－MCI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。

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（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	左旋多巴等效剂量（$\bar{X}\pm s$，mg）	H－Y分级（例）		
				Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
观察组	22/18	68.71±9.18	373.32±118.21	10	18	12
对照组	24/16	68.34±8.94	378.61±121.07	11	19	10
χ^2/t值	0.205	0.183	0.198	0.257		
P值	0.651	0.856	0.844	0.880		

注：H－Y分级指帕金森病修正分级。

Note: H－Y grading refers to the modified grading of Parkinson′s disease.

1.2 方法

两组患者均按《中国帕金森病治疗指南（第四版）》[7]接受常规抗帕金森病西药治疗，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，每日3次，每次0.2 g。在此基础上，观察组患者予左归丸（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，规格为每粒0.1 g）口服，其组方为熟地黄20 g，白芍15 g，当归、枸杞、山药、山茱萸、鹿角胶、龟甲胶、菟丝子各12 g，丹参、川芎各10 g，川牛膝9 g，甘草6 g，每日2次，每次9 g，早晚温服。两组患者均连续治疗8周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：1）中医证候积分[6]。对两组患者主症（腰膝酸软、头晕头痛、耳鸣耳聋、失眠多梦）和次症（胁肋疼痛、咽干口燥）按严重程度分为无、轻、中、重4级，分别计0分、2分、4分、6分，分数越高，症状越严重。2）帕金森疾病严重程度。采用统一帕金森病评分量表（UPDRS）[8]评估，分数越高，症状越明显。3）认知功能。采用蒙特利尔认知评估量表（MoCA）[9]、简易智力状态检查量表（MMSE）[10]评估，MMSE评分＜27分、MoCA评分＜26分为认知功能障碍。4）日常生活活动能力。采用日常生活活动能力量表（ADL）[11]评估，分数越高，日常生活活动能力越强。5）实验室指标。采集患者治疗前后空腹静脉血各2 mL，分离血清，采用SK9600型全自动血液生化分析仪（深圳市盛信康科技有限公司）检测患者血尿酸（UA）、同型半胱氨酸（HCY）水平。6）安全性。观察两组患者腹痛、便秘、恶心呕吐等不良反应的发生情况。

疗效判定[12]：痊愈为眩晕等临床症状消失，中医证候积分降低≥95%；显效为临床症状减轻，轻微头昏，无旋转感，生活、工作正常，中医证候积分降低70%～94%；有效为眩晕或头晕减轻，伴轻微旋转感，影响生活、工作，中医证候积分降低30%～69%；无效为中医证候积分改善不足30%。总有效＝痊愈＋显效＋有效。

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。

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	8(20.00)	20(50.00)	10(25.00)	2(5.00)	38(95.00)
对照组	3(7.50)	16(40.00)	12(30.00)	9(22.50)	31(77.50)
χ^2值					5.165
P值					0.023

3 讨论

近年来，我国帕金森病及相关认知功能障碍的发病率随人口老龄化进程的加快呈逐年升高趋势[13]。PD－MCI作为帕金森病认知正常向痴呆过渡的一个阶段，在早期对其进行识别与干预对延缓患者疾病进展有重要意义[14]。中医认为，帕金森病属“震颤”范畴，好发于中老年人群，其发病多责之于肝肾，五脏渐衰，肝肾亏虚，失于濡养，则肢体颤动，且随年龄增长，病情加剧，可有痰湿、瘀血等表现；轻度认知功能障碍属“健忘”“呆病”范畴，肾精足则脑髓盈，脑髓充则神明清，肾生髓，髓生肝，肝肾阴精不足，则脑髓失养，神机失

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

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 40$)

组别	腰膝酸软		头晕头痛		耳鸣耳聋		失眠多梦		胁肋疼痛		咽干口燥	
	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
观察组	5.02±1.47	3.24±1.02*	4.55±1.25	2.38±0.69*	3.89±1.06	1.50±0.33*	4.30±1.22	2.11±0.53*	4.53±1.16	2.54±0.92*	4.31±1.28	2.32±0.71*
对照组	5.04±1.62	4.19±1.23*	4.57±1.11	3.43±1.13*	3.92±1.18	2.63±0.74*	4.35±1.17	2.80±0.67*	4.50±1.24	3.81±1.06*	4.40±1.21	3.46±1.11*
t值	0.058	3.760	0.076	5.016	0.120	8.820	0.187	5.108	0.112	5.723	0.323	5.472
P值	0.954	0.000	0.940	0.000	0.905	0.000	0.852	0.000	0.911	0.000	0.747	0.000

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 – 5).

表4 两组患者帕金森病严重程度、认知功能、日常生活活动能力评分比较($\overline{X} \pm s$,分,$n = 40$)

Tab. 4 Comparison of Parkinson's disease severity, cognitive function, and activities of daily living scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 40$)

组别	UPDRS评分		MMSE评分		MoCA评分		ADL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
观察组	42.03±8.12	18.67±3.13*	24.05±2.84	27.63±3.03*	22.04±3.11	26.71±3.42*	53.07±10.66	68.03±10.25*
对照组	42.09±7.92	27.31±3.45*	23.89±2.91	25.97±2.76*	22.23±3.23	24.36±2.86*	52.69±10.87	61.96±10.81*
t值	0.033	11.731	0.249	2.499	0.268	3.334	0.158	2.577
P值	0.973	0.000	0.804	0.015	0.789	0.001	0.875	0.012

表5 两组患者实验室指标比较($\overline{X} \pm s$,μmol/L,$n = 40$)

Tab. 5 Comparison of laboratory indicators between the two groups ($\overline{X} \pm s$, μmol / L, $n = 40$)

组别	UA		HCY	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	218.23±24.15	281.47±27.88*	28.78±5.42	16.87±3.86*
对照组	213.48±23.06	240.19±25.34*	28.41±5.28	21.04±4.13*
t值	0.900	6.930	0.309	4.665
P值	0.371	0.000	0.758	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n = 40$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 40$]

组别	腹痛	便秘	恶心呕吐	合计
观察组	0(0)	0(0)	3(7.50)	3(7.50)
对照组	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)
χ^2值				0.157
P值				0.692

用[15]。故治疗肝肾阴虚型PD－MCI应以滋补肝肾、益精填髓为主。

本研究结果显示，观察组患者总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)，中医证候积分显著低于对照组($P < 0.05$)，表明左归丸联合丁苯酞可改善PD－MCI患者的临床症状。左归丸源于张介宾的《景岳全书》，其认为“阳非有余，真阴不足”，主张补真阴元阳[16]。方中，熟地黄补肾益精、滋阴养血，白芍养血濡筋，当归补血活血，枸杞、山茱萸滋肾益肝，山药健脾益气，鹿角胶、龟甲胶益精填髓，丹参活血化瘀、通利经脉，川芎活血行气、祛风止痛，菟丝子、川牛膝强腰膝、健筋骨，甘草益气补中。诸药合用，共奏滋补肝肾、益精填髓之效。

本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者治疗后的UPDRS评分显著更低($P < 0.05$)，MMSE，MoCA，ADL评分均显著更高($P < 0.05$)，表明左归丸联合丁苯酞可改善PD－MCI患者的认知功能和日常生活活动能力。分析原因，新型抗脑缺血药物丁苯酞有改善脑组织缺血缺氧症状、抑制炎性反应、保护脑神经细胞等多种作用，可促进患者认知功能障碍改善[17]，且左归丸方中含多味可保护神经元的中药。现代药理学研究表明，地黄类药物中的多糖类、黄酮类等活性成分在脑组织、免疫、心血管等多个系统均有活性作用，熟地黄的神经保护作用可能与提高神经营养因子水平有关；白芍活性成分有抗炎、抗氧化、抗神经退行性疾病等作用，白芍苷能调控钠、钾、钙等离子通道，减少缺氧、自由基等对神经元细胞的损伤；当归中的黄酮、挥发油等成分可保护心血管系统，发挥镇痛抗炎、增强免疫、抗氧化等作用；枸杞的主要活性成分枸杞多糖可发挥抗氧化、抗炎、调节免疫、保护神经等作用，还能提高老年痴呆模型大鼠的学习记忆能力[18－19]。因此，左归丸联合丁苯酞可辅助益智醒脑，共同改善PD－MCI患者的认知功能障碍。

氧化应激反应可损伤神经元，与帕金森病发病密切相关[20]。天然抗氧化剂UA有清除氧自由基作用，能减轻氧化应激引起的脑损伤[21]；HCY在蛋氨酸代谢中有重要作用，其水平上升可加剧氧化应激反应，促使神

经元凋亡，进而导致认知功能障碍[22]。本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者治疗后的HCY水平显著降低（$P < 0.05$），UA水平显著升高（$P < 0.05$），表明左归丸联合丁苯酞可通过调节患者血清UA，HCY水平，改善氧化应激损伤。分析原因，熟地黄醇、白芍提取物均可通过提高脑中谷胱甘肽等抗氧化成分而清除氧自由基，起抗氧化应激和神经保护作用；枸杞中的有效成分枸杞多糖、维生素C、胡萝卜素等不仅能降压、调脂，还能有效降低血清HCY水平；菟丝子中有效成分可促进UA排出，黄酮类提取物可保护神经细胞，改善轻度认知障碍患者的记忆功能[23-24]。两组患者不良反应发生率相当（$P > 0.05$），提示左归丸联合丁苯酞治疗PD-MCI的安全性较好。

综上所述，左归丸联合丁苯酞治疗PD-MCI的临床疗效良好，能有效改善患者的认知功能和日常生活活动能力，减轻氧化应激反应，且安全性良好。

参考文献

[1] HOLDEN HM, SCHWEER CN, TRSTER AI. Impact of Mild Cognitive Impairment on Quality of Life in Young and Typical Onset Parkinson's Disease[J]. Movement Disorders Clinical Practice, 2022, 9(1): 69-75.

[2] BAIANO C, BARONE P, TROJANO L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. Mov Disord, 2020, 35(1): 45-54.

[3] CAMMISULI DM, CERAVOLO R, BONUCCELLI U. Non-pharmacological interventions for Parkinson's disease mild cognitive impairment: future directions for research[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(9): 1650-1651.

[4] 沈丽萍，乔向阳，王　萍，等. 滋阴祛痰开窍方治疗肝肾阴虚型帕金森病轻度认知功能障碍患者的临床观察[J]. 上海中医药大学学报，2020，34(4)：11-14.

[5] 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学组. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经精神疾病杂志，2021，47(1)：1-12.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：73-77.

[7] 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学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志，2020，53(12)：973-986.

[8] 王　冰，徐　军，汤修敏. 帕金森病统一评分量表信度和效度研究[J]. 山东医药，2009，49(28)：88-89.

[9] 夏安琪，李　军，岳　玲，等. 蒙特利尔认知评估量表在中国社区老人中的应用[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2021，41(12)：1661-1667.

[10] 涂秋云，靳　慧，丁斌蓉，等. 长沙版蒙特利尔认知评估量表的信度、效度检测与血管性认知障碍理想划界分值[J]. 中国神经精神疾病杂志，2012，38(6)：339-345.

[11] 郑彩娥，潘克勤，丁燕萍，等. 康复护理ADL评定量表的信度和效度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志，2004，26(3)：165-167.

[12] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京：南京大学出版社，1994：256.

[13] BAIANO C, BARONE P, TROJANO L, et al. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis[J]. Movement Disorders, 2020, 35(1): 45-54.

[14] ZHANG C, YUAN Y, SANG T, et al. Local white matter abnormalities in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: Assessed with neurite orientation dispersion and density imaging[J]. Journal of Neuroscience Research, 2023, 101(7): 1154-1169.

[15] 朱晓娜，李天浩，王成凯，等. 中西医结合治疗帕金森病伴轻度认知功能障碍临床研究[J]. 山东中医杂志，2018，37(8)：649-651.

[16] 邹吉轩，赵　霈，宋　英，等. 从命门水火学说探讨左归丸，右归丸对免疫系统的调节作用[J]. 中国医药导报，2023，20(8)：137-140.

[17] 姬卫东，王春玉，周海云，等. 高压氧联合丁苯酞治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的临床疗效及其对认知功能的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志，2023，30(3)：357-360.

[18] 刘　宏，仲丽丽，张雨薇，等. 雌激素受体拮抗剂对MCAO大鼠左归丸脑神经元保护作用的干预研究[J]. 上海中医药杂志，2021，55(11)：66-73.

[19] 董　雨，单铁强，马景红，等. 枸杞多糖对AD大鼠海马区炎症分子NLRP3、Caspase-1和IL-1β的影响[J]. 职业与健康，2021，37(9)：1189-1192.

[20] 彭张辉，谢安卫，郭　建，等. 活血定颤汤联合多巴丝肼片对帕金森病伴认知障碍患者认知功能及氧化应激生物标志物水平影响[J]. 中华中医药学刊，2021，39(2)：203-207.

[21] GAO C, SONG Y, DOU T, et al. Troxerutin Abrogates Ischemic/Reperfusion-Induced Brain Injury Through Ameliorating Oxidative Stress and Neuronal Inflammation by Inhibiting the Expression of NLRP3 in Sprague Dawley Rats[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2021, 40(4): 11-19.

[22] 王亚男，张瑞莲，王俐滢，等. 美金刚联合卡巴拉汀对阿尔茨海默病患者认知功能及血清同型半胱氨酸、尿酸水平的影响[J]. 中国药业，2019，28(13)：66-68.

[23] 张慧和，李　玮，胡万华，等. 五子衍宗汤治疗肾虚髓减型帕金森病轻度认知功能障碍临床研究[J]. 新中医，2021，53(13)：48-52.

[24] 赵　倩，罗洪斌，凌志峰，等. 基于GSK-3β信号通路探讨菟丝子对AD模型大鼠认知功能障碍的影响[J]. 中国药理学通报，2021，37(12)：1775-1776.

（收稿日期：2024-07-23；修回日期：2024-12-11）