

# 平颤益智汤联合常规疗法治疗肝肾不足型帕金森病痴呆临床研究

杨柳, 毛亚瑞, 李自强, 韩冠先, 张俊丽

洛阳市中医院, 河南 洛阳 471003

**[摘要]** 目的: 观察平颤益智汤联合常规疗法治疗肝肾不足型帕金森病痴呆的临床疗效。方法: 选取120例肝肾不足型帕金森病痴呆患者, 随机分为治疗组和对照组各60例。2组均予常规疗法治疗, 对照组予盐酸多奈哌齐片治疗, 治疗组予平颤益智汤口服。2组均治疗12周。治疗前后评定中医证候积分、简易精神状态评价量表(MMSE)评分、统一帕金森评定量表(UPDRS)评分。比较2组的临床疗效与不良反应发生率。结果: 治疗12周, 治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。2组中医证候积分、UPDRS评分均较治疗前下降( $P<0.05$ ), 治疗组中医证候积分、UPDRS评分均低于对照组( $P<0.05$ )。2组MMSE评分均较治疗前升高( $P<0.05$ ), 治疗组MMSE评分高于对照组( $P<0.05$ )。治疗组不良反应发生率低于对照组( $P<0.05$ )。结论: 在常规疗法基础上加用平颤益智汤能有效缓解肝肾不足型帕金森病痴呆患者的临床症状, 改善患者的认知功能, 减轻病情严重程度, 不良反应发生率低, 安全性好。

**[关键词]** 帕金森病痴呆; 肝肾不足证; 平颤益智汤; 认知功能; 统一帕金森评定量表

**[中图分类号]** R742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 18-0032-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2023.18.007

## Clinical Study on Pingchan Yizhi Decoction Combined with Routine Therapy for Parkinson's Disease Dementia of Liver-Kidney Deficiency Type

YANG Liu, MAO Yarui, LI Ziqiang, HAN Guanxian, ZHANG Junli

Luoyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luoyang He'nan 471003, China

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Pingchan Yizhi Decoction combined with routine therapy for Parkinson's disease dementia of liver-kidney deficiency type. **Methods:** A total of 120 cases of patients with Parkinson's disease dementia of liver-kidney deficiency type were randomly divided into the treatment group and the control group, with 60 cases in each group. Both groups were treated with routine therapy; the control group was treated with Donepezil Hydrochloride Tablets, and the treatment group was given the oral administration of Pingchan Yizhi Decoction. Both groups were treated for 12 weeks. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, and Unified-Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores were evaluated before and after treatment. The clinical effects and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After 12 weeks of treatment, the clinical effect in the treatment group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). TCM syndrome scores and UPDRS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), and the above scores in the treatment group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). MMSE scores in the two groups were increased when compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), and MMSE score in the treatment group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Based on routine therapy, the additional application of Pingchan

**[收稿日期]** 2022-05-30

**[修回日期]** 2023-06-27

**[基金项目]** 洛阳市2021年度社会发展领域指导性科技计划项目(2101060A)

**[作者简介]** 杨柳(1982-), 男, 医学硕士, 副主任医师, E-mail: 275224979@qq.com。

**[通信作者]** 毛亚瑞(1991-), 女, 医学硕士, 主治医师, E-mail: vanessamao@163.com。

Yizhi Decoction for patients with Parkinson's disease dementia of liver– kidney deficiency type can effectively relieve their clinical symptoms, improve their cognitive function, and reduce the severity of disease, with a low incidence of adverse reactions and good safety.

**Keywords:** Parkinson's disease dementia; Liver– kidney deficiency syndrome; Pingchan Yizhi Decoction; Cognitive function; Unified–Parkinson Disease Rating Scale

帕金森病是以运动障碍为主要临床表现的神经退行性疾病,可出现运动迟缓、静止性震颤、肌强直等症状,为神经系统常见疾病,以中老年人为主要发病人群。部分帕金森病患者除有典型的运动障碍表现外,还伴有波动性的执行能力下降、注意力下降、视空间能力下降、持续加重的记忆障碍等,高龄患者可同时伴有抑郁或精神症状<sup>[1]</sup>,这些症状被称为帕金森病痴呆,在帕金森病患者中的发生率为24%~31%<sup>[2]</sup>。目前,国内外主要应用胆碱酯酶抑制剂如重酒石酸卡巴拉汀、多奈哌齐和加兰他敏治疗帕金森病痴呆,并在患者合并幻视等精神症状时,加用氯氮平等抗精神病药物改善症状。这种治疗方案可一定程度上改善患者的认知障碍和记忆障碍,且无锥体外系加重等不良反应,但相当一部分患者有明显的胃肠道反应。使用利培酮等非典型抗精神病药物,会有锥体外系症状加重的风险<sup>[3]</sup>。因此在帕金森病痴呆的临床治疗中,很多患者由于不能够耐受上述药物的不良反应,从而中断或者放弃治疗。多巴丝肼片属于复方左旋多巴制剂,被认为是最有效的帕金森病对症治疗药物,但随着疾病进展和药物长期、高剂量的应用,可能会出现症状波动或异动症的情况。从中医学角度分析,帕金森病痴呆多发于高龄患者,多数患者存在肝肾亏虚的情况,治疗上当以滋补肝肾、平颤益智为基本原则。平颤益智汤是洛阳市中医院、洛阳市第七批学术技术带头人杨柳主任临床治疗帕金森病痴呆的经验方,可有效改善认知障碍,提高患者的生活质量,安全性好,患者接受度高,并可减少整体治疗费用。因目前临床上应用更多的是多奈哌齐,因此把盐酸多奈哌齐片作为对照组用药。本研究在常规疗法基础上加用平颤益智汤治疗肝肾不足型帕金森病痴呆患者,观察临床疗效。结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 采用《帕金森病痴呆的诊断与治疗指南》<sup>[1]</sup>中的诊断标准。

**1.2 辨证标准** 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>拟定痴呆肝肾不足证辨证标准。主症:善忘,呆傻愚笨,性情改变。次症:头晕耳鸣,两目干涩,腰膝酸软,潮热盗汗;舌淡红、苔薄,脉细弱。同时具备2项主症和任意3项次症,符合舌脉象者可辨为此证。

**1.3 纳入标准** 符合帕金森病痴呆诊断标准与肝肾不足型痴呆辨证标准;年龄50~80岁;有简单书写、阅读能力;签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 由亨廷顿病、阿尔兹海默病等其他疾病导致的痴呆;由药物引起的痴呆或者血管性痴呆;伴发严重神经功能缺损,如失语、视听障碍、严重偏瘫;经头部CT或核磁共振成像检查证实有脑出血或者脑部占位;患有严重的其他系统疾病;处于妊娠期以及哺乳期的女性患者;不能接受中药治疗;过敏体质;2周内使用过有可能会影响到本研究疗效判断的药物;严重肝肾功能不全。

**1.5 脱落标准** 主动要求退出临床试验,不愿继续进行试验;由于个人因素不按时用药,或者不按时复诊,不能坚持完成试验;在临床试验过程中由于出现严重不良事件或者发生严重不良反应,不能继续参与试验。

**1.6 一般资料** 纳入2020年12月—2022年1月于洛阳市中医院涧西院区脑病科门诊部和住院部诊疗的患者,共120例。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各60例。治疗组男36例,女24例;年龄55~75岁,平均(63.33±0.47)岁;帕金森病痴呆病程2~5年,平均(3.02±0.99)年。对照组男31例,女29例;年龄52~76岁,平均(62.12±0.64)岁;帕金森病痴呆病程2~4年,平均(2.83±1.00)年。2组一般资料经统计学处理,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 2 治疗方法

2组患者均予常规慢性病用药治疗,包括口服多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H10930198,规格:每片含左旋多巴200mg与盐酸

苜蓿 50 mg), 严格控制血压、血脂、血糖, 伴有感染症状的患者进行抗感染治疗等。长期用药。

**2.1 对照组** 给予盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司, 国药准字 H20050978, 规格: 5 mg/片]治疗, 每次 5 mg, 每晚睡前口服 1 次。治疗 12 周。

**2.2 治疗组** 给予平颤益智汤口服。处方: 山药、茯苓、枸杞子、牡蛎、丹参各 30 g, 山萸肉、石菖蒲各 20 g, 泽泻、熟地黄、远志、赤芍、白芍、杜仲、制鳖甲各 15 g, 牡丹皮 12 g, 菊花、川牛膝各 10 g。随症加减: 兼夹痰浊者, 加用清半夏、陈皮、僵蚕、胆南星等药物化痰开窍; 兼夹瘀血者, 加用川芎、白芷、九香虫、桃仁、当归等药物化瘀开窍; 虚阳上越, 肝风内动者, 加用龟板、石决明、钩藤等药物潜阳熄风。每天 1 剂, 水煎, 分早晚温服。治疗 12 周。每 2 周复诊 1 次以调整用药。

### 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①中医证候积分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>拟定评分标准。善忘、呆傻愚笨、性情改变、头晕耳鸣、两目干涩、腰膝酸软、潮热盗汗, 根据症状的轻、中、重分别计为 1、2、3 分。总分 21 分, 分值越高, 代表病情越严重。于治疗前、治疗 12 周后评定。②认知功能。应用简易精神状态评价量表(MMSE)对患者的认知功能进行评估, 包括定向力、记忆力、注意力等项目, 总分 30 分, 18~24 分为轻度痴呆; 16~17 分为中度痴呆; ≤15 分为重度痴呆。于治疗前、治疗 12 周后评定。③帕金森病严重程度。应用统一帕金森评定量表(UPDRS)评定患者的精神情绪(4 项)、日常生活能力(13 项)、运动能力(14 项)、并发症(11 项)情况, 每一项根据症状的正常、轻度、中度、重度和极重度分别计为 0~4 分, 总分 168 分。分值越高, 代表病情越严重。于治疗前、治疗 12 周后评定。④不良反应。治疗前、治疗 12 周后检测血常规、尿常规、大便常规及肝功能、肾功能、凝血四项等指标, 记录患者治疗期间不良反应的发生情况。

**3.2 统计学方法** 应用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组内比较应用配对样本  $t$  检验, 组间比较应用独立样本  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验; 等级资料采用 Ridit 分析。

### 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>拟定。临床基本控制: 善忘、呆傻愚

笨、性情改变等临床症状基本消失或完全消失, 无认知障碍, 中医证候积分较治疗前减少≥95%; 显效: 临床症状显著缓解, 认知功能明显提高, 中医证候积分较治疗前减少≥70%; 有效: 临床症状有所好转, 认知功能有所恢复, 中医证候积分较治疗前减少≥30%; 无效: 临床症状变化不明显, 或者加重, 中医证候积分较治疗前减少<30%。于治疗 12 周后进行疗效评定。

**4.2 2 组临床疗效比较** 见表 1。治疗组疗效优于对照组, 差异有统计学意义( $U=2.90$ ,  $P<0.05$ )。

| 组别  | 例数 | 临床基本控制 | 显效 | 有效 | 无效 |
|-----|----|--------|----|----|----|
| 对照组 | 60 | 0      | 7  | 29 | 24 |
| 治疗组 | 60 | 0      | 14 | 38 | 8  |

**4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较** 见表 2。治疗前, 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 2 组中医证候积分均较治疗前下降( $P<0.05$ ); 治疗组中医证候积分低于对照组( $P<0.05$ )。

| 组别    | 例数 | 治疗前          | 治疗后         | $t$ 值  | $P$    |
|-------|----|--------------|-------------|--------|--------|
| 对照组   | 60 | 14.90 ± 0.18 | 8.91 ± 3.36 | 13.078 | <0.001 |
| 治疗组   | 60 | 15.17 ± 0.19 | 6.82 ± 3.13 | 19.343 | <0.001 |
| $t$ 值 |    | -1.000       | 3.543       |        |        |
| $P$ 值 |    | 0.319        | 0.001       |        |        |

**4.4 2 组治疗前后 MMSE 评分比较** 见表 3。治疗前, 2 组 MMSE 评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 2 组 MMSE 评分均较治疗前升高( $P<0.05$ ); 治疗组 MMSE 评分高于对照组( $P<0.05$ )。

| 组别    | 例数 | 治疗前          | 治疗后          | $t$ 值   | $P$    |
|-------|----|--------------|--------------|---------|--------|
| 对照组   | 60 | 15.98 ± 0.19 | 16.87 ± 1.25 | -8.505  | <0.001 |
| 治疗组   | 60 | 15.15 ± 0.15 | 18.93 ± 1.72 | -15.677 | <0.001 |
| $t$ 值 |    | 3.466        | -7.502       |         |        |
| $P$ 值 |    | 0.131        | <0.001       |         |        |

**4.5 2 组治疗前后 UPDRS 评分比较** 见表 4。治疗前, 2 组 UPDRS 评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 2 组 UPDRS 评分均较治疗前下降( $P<0.05$ ); 治疗组 UPDRS 评分低于对照组( $P<0.05$ )。

**4.6 2 组不良反应发生率比较** 见表 5。治疗组不良反应发生率低于对照组( $\chi^2=4.904$ ,  $P=0.027$ )。

表4 2组治疗前后UPDRS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

| 组别  | 例数 | 治疗前          | 治疗后          | t值     | P      |
|-----|----|--------------|--------------|--------|--------|
| 对照组 | 60 | 44.85 ± 0.23 | 27.20 ± 2.80 | 42.323 | <0.001 |
| 治疗组 | 60 | 44.73 ± 0.30 | 21.93 ± 3.51 | 44.881 | <0.001 |
| t值  |    | 0.309        | 8.865        |        |        |
| P值  |    | 0.758        | <0.001       |        |        |

表5 2组不良反应发生率比较 例

| 组别  | 例数 | 恶心 | 失眠 | 乏力 | 肝、肾功能异常 | 发生率(%)           |
|-----|----|----|----|----|---------|------------------|
| 对照组 | 60 | 2  | 4  | 1  | 2       | 15.0             |
| 治疗组 | 60 | 0  | 1  | 0  | 1       | 3.3 <sup>①</sup> |

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$

## 5 讨论

帕金森病痴呆可归属于中医学郁证、呆证等范畴<sup>[5]</sup>。肾为先天之本, 主生髓, 而脑为髓海, 若肾精不足, 则脑髓无以充养, 发为呆; 肝藏血、主疏泄, 肝血不足, 血无以养神, 则耳目不聪, 易恐善惊; 肝主疏泄, 若其功能异常, 可导致气机郁滞而出现淡漠少言, 行动迟缓, 表情呆滞<sup>[6-7]</sup>; 气血不畅, 久之则血瘀内阻, 水湿内停, 聚而生痰, 痰阻气滞, 痰浊、瘀血上蒙清窍而发本病<sup>[8-10]</sup>。因此本病的发生多是由于本虚标实, 肝肾不足, 痰浊、瘀血阻滞是本病发生的重要因素。基于上述病机, 在辨证治疗本病时, 可根据病情选用滋肾、健脾和胃、疏肝养血化痰、化痰之法<sup>[11-13]</sup>。

洛阳市第七批学术技术带头人杨柳主任在20余年的临床实践中总结发现, 帕金森病痴呆好发于高龄患者, 年过半百, 阴气自半是其生理特点, 多数患者存在肝肾亏虚、津液不足的情况。针对上述生理特点和病理机制, 提出肝血化生不足、肾精肾阴亏虚导致的肝肾不足为本病发生的关键因素, 治疗上当以滋补肝肾、平颤益智为基本原则。平颤益智汤是杨柳主任在多年的临床实践中不断总结验证的行之有效的中药方剂, 有确切的临床疗效。方中熟地黄、枸杞子、山萸肉、杜仲滋阴补肾、填精益髓; 山药、茯苓、泽泻健脾利水, 石菖蒲、远志豁痰开窍、宁心安神; 赤芍、丹参、牡丹皮活血化瘀、凉血除烦; 白芍养血柔肝、平抑肝阳, 菊花清泻肝火, 配合牡蛎、鳖甲滋阴潜阳、安神镇惊; 川牛膝补益肝肾、逐瘀通经。全方补中有泻, 寓补于泻, 使得肝血充足, 气血调和, 经脉通畅, 肾阴肾精充沛, 脑髓得以濡养, 健脑益智。脾胃为后天之本, 在遣方用药之时应当时刻注意顾护患者的胃气, 一方面注意用药避免过度滋腻碍胃、苦寒伤

胃, 另一方面注意加用健脾和胃之药物。

本研究结果显示, 治疗组疗效优于对照组, 中医证候积分、UPDRS评分均低于对照组, MMSE评分高于对照组, 不良反应发生率低于对照组, 提示平颤益智汤较盐酸多奈哌齐片能更为有效地缓解肝肾不足型帕金森病痴呆患者的临床症状, 改善患者的认知功能, 减轻病情严重程度, 不良反应发生率更低, 安全性更好。笔者认为, 中药汤剂的多靶点作用优势可能是其发挥临床疗效的关键点所在。受到客观条件限制, 本研究纳入的样本量较少, 患者的远期预后尚不能完全确定。今后有待进一步开展平颤益智汤治疗帕金森病痴呆的作用机制、作用靶点等方向的探索及研究。

## [参考文献]

- [1] 陈晓春, 叶钦勇. 帕金森病痴呆的发病机制与治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(3): 221-223.
- [2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病痴呆的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 635-637.
- [3] MIYASAKI J M, SHANNON K, VOON V, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2006, 66(7): 996-1002.
- [4] 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: 91.
- [5] 刘姝, 关慧波, 谢宁. 浅谈中医五脏与老年性痴呆发病的关系[J]. 中医药学刊, 2005, 23(8): 1400-1401.
- [6] 陈燕清, 张俊龙, 郭蕾, 等. 《内经》中有关老年期痴呆的病机阐释[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 115-116, 121.
- [7] 闫敬来, 陈燕清. 老年痴呆病机的中医学认识概述[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(7): 640-642.
- [8] 张旭, 陈民. 陈民教授补肾活血祛痰法治疗老年痴呆经验[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(9): 50-51.
- [9] 李义松, 刘涛. 从痰、瘀论治老年痴呆病[J]. 江西中医药, 2007, 38(9): 15-16.
- [10] 王月芳, 万海同. 论肾虚痰瘀凝滞是老年性痴呆的重要发病机理[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(8): 9-12.
- [11] 张艳霞, 张允岭. 基于现代文献的老年性痴呆证型及证候要素分布研究[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(6): 417-420.
- [12] 何静. 老年痴呆症的中医病因病机研究及治疗思路[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2933-2934.
- [13] 谢芳, 谢宁. 从肾虚痰瘀论治老年痴呆的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 195-197.

(责任编辑: 吴凌)