

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.039

补肾活血疏肝汤联合西药治疗帕金森伴睡眠障碍及抑郁的疗效分析*

秦 勇 许文杰[△] 周一心 凌雪辉 王琦伟 詹 青

(上海中医药大学附属第七人民医院神经内科 上海 200137)

摘要 目的:探讨补肾活血疏肝汤联合西药治疗帕金森(PD)伴睡眠障碍及抑郁的临床疗效。**方法:**选择 2016 年 1 月~2018 年 1 月上海中医药大学附属第七人民医院神经内科收治的 210 例 PD 伴睡眠障碍及抑郁患者,根据随机数字表法将患者分为联合组和对照组,每组各 105 例。对照组采用常规西医治疗,治疗组在此基础上加用补肾活血疏肝汤。治疗 3 个月后,评价和比较两组的总体疗效、治疗前后 UPDRS II、III 评分、PSQI 评分及 HAMD 评分的变化情况。**结果:**治疗后,联合组 UPDRS II、III 评分和 HAMD 评分均较治疗前显著下降,且明显低于对照组($P<0.05$);两组 PSQI 评分均较治疗前显著下降,且联合组 PSQI 评分显著低于对照组($P<0.05$)。**结论:**补肾活血疏肝汤联合西药治疗 PD 伴睡眠障碍及抑郁可显著提高其临床疗效,改善患者的睡眠障碍及抑郁状态。

关键词:补肾活血疏肝汤;帕金森;睡眠障碍;抑郁;非运动症状

中图分类号:R742.5;R285.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4173-03

Analysis of the Clinical Efficacy of Bushen Huoxue Shugan Decoction Combined with Western Medicine in the Treatment of Parkinson's Disease Patients with Sleep Disorders and Depression*

QIN Yong, XU Wen-jie[△], ZHOU Yi-xin, LING Xue-hui, WANG Qi-wei, ZHAN Qing

(Department of Neurology, the Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200137, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy of Bushen Huoxue Shugan decoction combined with western medicine in the treatment of Parkinson's disease(PD) patients with sleep disorders and depression. **Methods:** 210 cases of PD patients with sleep disorders and depression who were treated in the department of neurology in the Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to January 2018 were selected. According to random number table, the patients were divided into two groups. The control group($n=105$) was treated with conventional western medicine, while the combined group ($n=105$) was supplemented with Bushen Huoxue Shugan decoction on the basis of control group. After 3 months of treatment, the overall effect was evaluated, and the improvement of sleep disorder and depression were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the UPDRS II, III score of combined group were significantly decreased compared with those before treatment, and which were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The PSQI score of both groups after treatment showed a significant reduction compared with before treatment, the PSQI score in of combined group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the HAMD score of combined group dropped, and it was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Bushen Huoxue Shugan decoction combined with western medicine can obviously enhance the clinical efficacy of PD patients with sleep disorders and depression, it can help to better delay the aggravation of clinical symptom, improve the sleep disorder and depression.

Key words: Bushen Huoxue Shugan decoction; Parkinson's disease; Sleep disorder; Depression; Non-motor symptoms

Chinese Library Classification(CLC): R742.5; R285.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)21-4173-03

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床常见的神经系统退行性疾病,老年人群的患病率约为 1.7%,且呈不断年轻化趋势,以震颤、强直及运动迟缓等运动症状(MS)为主要特征,但近

年来睡眠障碍、抑郁、疼痛及认知功能减退等非运动症状(NMS)愈发引起关注^[1]。研究表明由于中脑黑质多巴胺(DA)神经元变性死亡,导致 PD 患者发生 NMS,甚至可能早于 MS^[2-4],当 DA 神经元、递质减少 50%~70%才表现出运动障碍^[5-7]。帕金森病患者需要长期服药,而西医治疗的毒副作用往往难以耐受,

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会中医药科研专项课题(2016LQ012);上海市浦东新区领先人才项目(PWR12016-02)

作者简介:秦勇(1973-),本科,副主任医师,研究方向:帕金森, E-mail: qinyong1973@126.com

△ 通讯作者:许文杰, E-mail: rrwjxu@126.com, 电话:021-58671063

(收稿日期:2019-07-28 接受日期:2019-08-23)

严重影响患者的生活质量。中医药治疗帕金森已积累了一定经验,但关于其对合并睡眠障碍及抑郁的 PD 患者的疗效仍不完全明确^[9]。本研究采用补肾活血疏肝汤联合西药治疗 PD 伴睡眠障碍及抑郁患者,取得了满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月~2018 年 1 月上海中医药大学附属第七人民医院神经内科收治的 PD 伴睡眠障碍及抑郁患者 210 例。入组标准:①符合 2006 年中华医学会神经病学分会运动障碍及 PD 学组发布的 PD 诊断标准^[9],Hoehn-Yahr 分级 2~4 级,且临床辨证为临床辨证为肝肾阴虚伴气滞血瘀患者;②睡眠障碍符合《中国精神疾病分类与诊断标准(CCMD-3)》^[10],包括失眠、嗜睡;③汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 8 分;④排除认知功能障碍、痴呆、精神疾病、继发性 PD 及合并严重心肝肾功能障碍者。其中,男 148 例,女 162 例;年龄 46~79 岁,平均 (57.2 ± 5.4) 岁;PD 病程 2~11 年,平均 (5.2 ± 1.7) 年。按照随机数字表法将 210 患者分为联合组和对照组,每组各 105 例。两组在年龄、性别构成比、病程等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理学委员会审查,所有患者愿意配合,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予左旋多巴片(上海福达制药有限公司,批准文号:国药准字 H31020888)口服,起始剂量 125 mg/次,每日 3 次,并根据患者病情逐渐加量,每日最大剂量不得超过 750 mg;盐酸曲唑酮片(台湾美时化学制药股份有限公司,批准文号:HC20090005)口服,起始剂量 50 mg/次,每日 2 次,每隔 3~4

日逐渐加量,每日最大剂量不得超过 400 mg。联合组在此基础上,给予补肾活血疏肝汤,主方:葛根、川牛膝 30 g,丹参 20 g,女贞子、川芎、天麻、郁金、柴胡、木瓜、香附、全蝎、远志、旱莲草、山萸肉、知母 10 g,甘草 5 g。每日 1 帖,水煎 400 mL,早晚各 2 次温服。两组疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 PD 总体疗效评价 分别采用统一帕金森病评分量表(UPDRS)第 II、III 部分(UPDRS II、III)评价日常生活活动能力、运动症状,评分越高,表明症状越重。

1.3.2 睡眠障碍评估 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表^[11]评估患者治疗前后的睡眠质量,该量表共七个维度 23 个条目,包括主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时长、睡眠障碍、睡眠效率、催眠药物使用及对日间功能的影响,按照 0~3 四级评分,总分值范围为 0~21 分,分值越高提示睡眠质量越差。

1.3.3 抑郁评估 采用 HAMD 17 项版本^[12]评估患者治疗前后的抑郁状态,判定标准:总分 <8 分为非抑郁,总分 ≥ 8 分为抑郁,得分越高,表明抑郁程度越重。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 版统计软件包。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用成组样本或配对样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组帕金森疗效的比较

两组治疗前 UPDRS II、III 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组 UPDRS II、III 评分较治疗前显著下降,且明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 UPDRS II、III 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 1 Comparison of the UPDRS II, III score before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	N	UPDRS II score		UPDRS III score	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Combined group	105	9.89 $\pm$ 2.54	7.35 $\pm$ 2.17*	20.86 $\pm$ 3.29	18.01 $\pm$ 3.34*
Control group	105	9.53 $\pm$ 2.47	8.06 $\pm$ 2.04	21.04 $\pm$ 3.38	22.48 $\pm$ 3.59
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后睡眠质量比较

两组治疗前 PSQI 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两

组治疗后 PSQI 评分均较治疗前显著下降,且联合组 PSQI 评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of the PSQI score before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$, scores)

Group	N	Before treatment	After treatment	P
Combined group	105	11.77 $\pm$ 1.68	5.36 $\pm$ 1.15	<0.05
Control group	105	12.01 $\pm$ 1.47	7.85 $\pm$ 1.56	<0.05
P		>0.05	<0.05	

2.3 两组治疗前后 HAMD 评分比较

治疗前,两组 HAMD 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);

治疗后,联合组 HAMD 评分较治疗前显著下降,且明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)Table 3 Comparison of the HAMD score before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$, scores)

Group	N	Before treatment	After treatment	P
Combined group	105	17.14 $\pm$ 3.05	7.51 $\pm$ 2.01	<0.05
Control group	105	17.35 $\pm$ 2.36	12.92 $\pm$ 3.73	>0.05
P		>0.05	<0.05	

3 讨论

睡眠障碍、抑郁均是 PD 患者的常见 NMS, 在 PD 疾病的任何时期均可出现。随着研究的深入, 近年来学者对于 PD 的关注也由 NS 逐渐扩大至 NMS, 认为 NMS 对于患者机体功能及生活质量的影响较 NS 更大^[13-15]。目前, PD 合并抑郁障碍的具体机制尚不十分清楚, 可能与多巴胺通路传导异常或抗 PD 药物引起 5-HT 减少有关。也有研究认为是慢性疾病所致功能损害或心理反应。PD 症状的严重程度与抑郁直接相关, 抑郁又进一步加重睡眠障碍等躯体症状和社会功能^[16-19]。Todorova 等^[20]研究显示 PD 患者伴抑郁较非抑郁者具有更高的睡眠障碍发生率, 睡眠障碍是 PD 患者合并抑郁的独立危险因素, 且二者经常伴随发生。有项社区调查显示 PD 患者的睡眠障碍患病率高达 80% 以上, 其发生机制不仅与隐袭进展的神经病变相关, 还可能与运动、非运动性损害以及多巴替代治疗等因素有关^[21,22]。

目前, PD 尚无特殊有效的治疗方法, 主要治疗目标是改善临床症状、提高生活质量, 尤其对于合并睡眠障碍、抑郁等 NMS 的患者^[23]。祖国医学认为 PD 属于“颤证”、“振颤”等范畴。本病病位在于脑部, 其病理变化为本虚标实, 即以肝、肾、脾三脏虚为本, 风、火、痰、瘀为标, 主要病机为髓海失充、脏腑之气日衰、筋脉失荣, 终致肢体失控。本研究对合并睡眠障碍及抑郁的 PD 患者尝试采用补肾活血疏肝汤治疗, 方中葛根、天麻、木瓜熄风定颤, 旱莲草、女贞子、山萸肉滋阴补肾, 丹参、全蝎活血祛风、搜风剔络, 香附、郁金、柴胡疏肝解郁, 知母凉血安神, 远志豁痰开窍解郁滞, 甘草调和诸药, 全方共奏补益肝肾、疏肝解郁、活血通络之效。现代药理研究亦证实柴胡有安神、镇静及催眠的作用, 川芎、丹参有扩张脑血管, 改善微循环, 增加血流量的作用, 同时有助于氧自由基的清除。

本研究结果显示联合组治疗后 UPDRS II、III 评分较治疗前显著下降, 且明显低于对照组, 体现了左旋多巴片的抗 PD 效果, 而联合中医药治疗可有效缓解 PD 的运动症状及日常生活能力的加重。此外, 两组治疗后 PSQI 评分、HAMD 评分均表现出显著下降, 联合组 PSQI 评分、HAMD 评分均显著低于对照组, 与叶青等^[24]研究结果一致, 说明在西医常规治疗的基础上, 联合补肾活血疏肝汤有助于改善患者的睡眠障碍及抑郁症状, 其可能的与运动症状的改善有关, 同时随着睡眠质量的改善, 自主神经功能紊乱减轻, 抑郁症状也得到有效缓解。马红蕾等^[25]相关性分析显示 PD 患者 HAMD 评分与 UPDRS-II、III 评分、PSQI 评分呈显著相关性。

综上所述, 补肾活血疏肝汤联合 PD 伴睡眠障碍及抑郁可发挥协同效应, 有效延缓临床症状的加重, 改善睡眠障碍及抑郁状态。由于本研究样本量有限, 治疗及随访观察时间尚短, 其中远期疗效有待积累更多样本的多中心研究进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Bjørnstad A, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22(18): 48-53
- [2] Zhang TM, Yu SY, Guo P, et al. Analysis of correlation between depression and motor dysfunction in Parkinson's disease [J]. *China Medical Herald*, 2017, 11(35): 4-7, 24
- [3] Yoo K, Chung SJ, Kim HS, et al. Neural substrates of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: a resting FMRI study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125455
- [4] Sawada H, Umemura A, Kohsaka M, et al. Pharmacological interventions for anxiety in Parkinson's disease sufferers[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 25(4): 1-6
- [5] Vanle B, Olcott W, Jimenez J, et al. NMDA antagonists for treating the non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1):117-120
- [6] 王雪梅, 冯涛, 陈慧敏, 等. 帕金森病抑郁与运动障碍的相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2017, 11(35): 4-7, 24
- [7] Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, et al. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat [J]. Disord*, 2016, 22(Suppl. 1): S41-S46
- [8] 程婷, 杨文明. 帕金森病抑郁的中医治疗研究进展[J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 7(2): 114-117
- [9] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(6): 408-409
- [10] 中华医学会精神病学分会. 中国精神疾病分类与诊断标准[M]. 2000: 67-69
- [11] 汪向东, 王希林, 马弘, 编著. 心理卫生评定量表手册[M]. *中国心理卫生杂志*, 1999, (增刊): 375-378
- [12] 张明园主编. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 35-39
- [13] Crosiers D, Pickut B, Theuns J, et al. Non-motor symptoms in a Flanders-Belgian population of 215 Parkinson's disease patients as assessed by the Non-Motor Symptoms Questionnaire[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2012, 1(14): 160-167
- [14] The Effects of Mindfulness Meditation-based Complex Exercise Program on Motor and Non-Motor Symptoms, and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 2018, 7(17): S1976-1984
- [15] Chen W, Xu Z, Wang G, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(6): 446-452
- [16] 许玉珏, 黑赏艳, 章时杰, 等. 中西医结合治疗帕金森病睡眠障碍随机对照试验的 Meta 分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 11(3): 540-548

- 损伤杂志, 2016, 31(2): 134-137
- [12] 李建, 邱冰, 甄东, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙在髌膝关节置换术后预防静脉血栓疗效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7(04): 277-282
- [13] 韦敏, 钟海燕, 韩志强. 血栓弹力图在主要外科手术围手术期中的应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(9): 712-716
- [14] 周闯, 向华, 孙林, 等. 血栓弹力图在下肢深静脉血栓与肺栓塞的应用价值[J]. 医学临床研究, 2016, 33(2): 295-297
- [15] 李东阳, 陈兴国, 王勇, 等. 凝血功能指标与创伤性骨折患者术后深静脉血栓形成的关系[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 789-792
- [16] 魏俊强, 孙灏, 刘利蕊, 等. 围手术期髌部骨折患者下肢深静脉血栓发生的时间规律研究[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(11): 991-994
- [17] 薛磊. 利伐沙班预防髌关节骨折术后下肢静脉血栓 32 例分析[J]. 人民军医, 2016, 59(12): 1309
- [18] 全力力, 黎明江, 易欣. 新型口服抗凝药利伐沙班在血栓性疾病中的应用进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(11): 11-14
- [19] 王光权, 李翠. 利伐沙班用于肺栓塞抗凝治疗的临床疗效及其对血管内皮功能的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 349-352
- [20] 彭凤, 杨敏, 杨红胜, 等. 低分子肝素钠联合红花注射液预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的临床效果 [J]. 西部医学, 2017, 29(8): 1085-1087
- [21] 高山. 利伐沙班预防髌关节置换术后下肢深静脉血栓的临床效果 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(12): 1111-1114
- [22] 蔡三, 高丽萍, 杨李军, 等. 血流变学指标及血清学指标在骨折延迟愈合患者中的临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3517-3519
- [23] 张群. 利伐沙班与低分子肝素对下肢骨折后深静脉血栓的预防效果比较[J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 627-630
- [24] 冯湧, 马文泽, 于学超, 等. 利伐沙班和低分子肝素预防老年关节置换术后下肢深静脉血栓的比较研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 376-381
- [25] 杨霞, 董淑杰, 翟所迪. 利伐沙班治疗深静脉血栓有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(21): 1948-1952
- [26] 刘亮, 成文浩, 裴征, 等. 利伐沙班和低分子肝素预防关节镜下膝多发韧带损伤重建术后下肢深静脉血栓的前瞻性随机对照研究 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6): 17-20
- [27] 邢贞武, 余德涛, 邢祯全, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙预防全膝关节置换术后深静脉血栓的效果比较[J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3247-3250
- [28] 党永康, 姜学超, 杨柳, 等. 利伐沙班在急性肺动脉栓塞介入治疗中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(10): 853-856
- [29] 宫海峰, 张成栋, 何蕾, 等. 利伐沙班与低分子肝素预防骨盆骨折术后患者下肢深静脉血栓的疗效及安全性比较[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(a02): 1350-1351
- [30] 黄诚, 李涛, 翁习生. 新型口服抗凝药治疗静脉血栓栓塞的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(04): 243-247

(上接第 4175 页)

- [17] Santangelo G. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(12): 1219-1226
- [18] Chahine LM. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings[J]. Mov Disord, 2016, 31(12): 86-94
- [19] Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes[J]. Mov Disord, 2016, 31(5): 1095-1102
- [20] Todorova A, Jenner P, Chaudhuri KR, et al. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected [J]. Pract Neurol, 2014, 14(5): 310-322
- [21] Sandoval-Rincón M, Sáenz-Farret M, Miguel-Puga A, et al. Rational Pharmacological Approaches for Cognitive Dysfunction and Depression in Parkinson's Disease[J]. Front Neurol, 2015, 6(12): 71-74
- [22] Chaudhuri KR, Sauerbier A. Parkinson disease: unravelling the non-motor mysteries of Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(12): 10-11
- [23] 金彝. 中医治疗帕金森病的现状与展望[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 11(36): 162-163
- [24] 叶青, 周洁, 袁灿兴. 滋肾平颤汤治疗帕金森病伴抑郁及睡眠障碍的效果[J]. 广东医学, 2014, 35(14): 2276-2279
- [25] 马红蕾, 任艳. 帕金森病患者睡眠障碍与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(23): 39-45