

·临床研究·

苁蓉舒痉颗粒联合常规药物治疗肾虚血瘀型帕金森病伴发抑郁31例

范丽华, 邱思淦, 陈一鸣, 张德敬, 叶剑鹏*

(福建中医药大学附属三明市中西医结合医院, 福建三明 365000)

摘要: 目的 观察苁蓉舒痉颗粒联合常规药物治疗肾虚血瘀型帕金森病伴发抑郁(PDD)的疗效。方法 选取2020年7月—2023年7月于福建中医药大学附属三明市中西医结合医院神经内科门诊及住院的肾虚血瘀型PDD患者70例,按随机数字表法分为对照组和观察组各35例,试验过程中2组各脱落4例,最终纳入对照组和观察组各31例。对照组在常规药物治疗的基础上口服中药安慰剂,观察组在常规药物治疗的基础上口服苁蓉舒痉颗粒,2组疗程均为12周。比较2组治疗前后帕金森病评定量表I、III(UPDRS-I、III),24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24),肾虚血瘀中医证候评分及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)、同型半胱氨酸(Hcy)水平;同时记录2组治疗过程中不良反应事件。结果 与治疗前比较,2组治疗后UPDRS-I、HAMD-24评分,头摇肢颤、筋脉拘挛、行缓少气、腰膝酸痛评分和Hcy表达水平均降低($P<0.05$),观察组UPDRS-III、夜寐多梦评分降低($P<0.05$)。与对照组比较,观察组治疗后UPDRS-I、UPDRS-III、HAMD-24评分,筋脉拘挛、腰膝酸痛、夜寐多梦评分和Hcy表达水平均较低($P<0.05$)。2组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 苁蓉舒痉颗粒联合常规药物可显著改善肾虚血瘀型PDD患者帕金森病症状、抑郁症状和肾虚血瘀中医证候,临床疗效及安全性较好。

关键词: 帕金森病伴发抑郁;苁蓉舒痉颗粒;肾虚血瘀;运动症状;非运动症状

帕金森病伴发抑郁(Parkinson disease with depression, PDD)是帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者最常见的非运动症状^[1],与PD的震颤、强直等运动症状相比,抑郁等非运动症状导致的患者生活质量降低程度更大^[2],因此探讨治疗PDD的有效手段具有重要意义。目前药物干预是PDD的一线治疗方式^[3],应用中药配合抗PDD西药既能进一步改善PDD临床症候,降低西药使用剂量,又能缓解西药带来的“剂末”现象、“开-关”现象和“剂峰异动”等不良反应,开发中西医并用的“增效降毒”效应途径正逐渐成为当前PDD患者的临床实际需求^[4]。

PDD病位在脑,病机与“肾虚髓空、瘀阻脑络”息息相关,提示肾虚血瘀为本病高发证型^[5-6]。补肾活血类中药组方——苁蓉舒痉颗粒可明显改善PD患者震颤、强直运动症状及抑郁、焦虑等非运动症状,提升患者生存质量^[7-8]。本团队应用苁蓉舒痉颗粒联合西医常规药物治疗肾虚血瘀型PDD,取得良好疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 PDD的诊断标准参照国际帕金森与运动症状协会发布的PD临床诊断标准^[9]和美国精神医学学会发布的抑郁症诊断标准^[10]制定。核心症状为运动迟缓、静止性震颤、肌强直,并排除继发性病因,至少2周的持续情绪低落或兴趣

丧失,并伴有体质量改变、睡眠障碍、疲劳、无价值感等躯体及认知症状,且导致社会功能受损,不能归因于其他疾病或药物使用。

1.2 中医辨证标准 参照《中医内科学》^[11]和《中医内科临床诊疗指南 抑郁症》^[12]。主症:头摇肢颤,筋脉拘挛,行缓少气,心神不宁,情绪低落,善太息。次症:耳鸣,腰膝酸痛,夜寐多梦,表情淡漠或口角流涎,头晕,忧愁,夜尿频。舌苔与脉象:少苔或苔薄黄,舌质有瘀斑,瘀点,舌质暗紫,脉象沉涩。主症俱全,并伴有至少2项次症,结合舌脉,可辨为肾虚血瘀型PDD。

1.3 纳入标准 ① 45~70岁;② Hoehn-Yahr(H-Y)分级1~4级;③ 既往已接受抗PD的相关治疗,需稳定维持服用其他抗PD基础药物 ≥ 1 个月;④ 患者能够配合本试验设计的全部检验、检查及问卷评估等;⑤ 自愿加入本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ① 对苁蓉舒痉颗粒有效成分过敏者;② 近2周内曾服用针对缓解PD症状的中药或中成药治疗者;③ 近半年内参加过其他临床研究者;④ 患有肌肉及神经-肌肉接口疾病、神经卡压性疾病、糖尿病周围神经病、风湿免疫史或四肢外伤史等可导致周围神经病变的疾病者;⑤ 酗酒、毒品滥用和长期服用精神药品者;⑥ 罹患心、肝、肾重度器官损害,脑卒中,严重感染或肿瘤等重大疾病者。

1.5 脱落和中止标准 ① 无法遵循治疗,主动退出研究者;② 治疗过程中失访者;③ 研究进程中突发严重疾病或服药过程中出现严重并发症者;

收稿日期:2025-06-05;接受日期:2025-09-24

基金项目:福建省自然科学基金项目(2025J011571)

通信作者:叶剑鹏, E-mail: 13859163290@139.com

DOI: 10.13260/j.cnki.fjtc.2025.12001

- ④ 出现严重恶性不良事件不宜继续开展研究者；
⑤ 研究人员主动泄盲或特殊情况紧急揭盲者。

1.6 一般资料 选取2020年7月—2023年7月于福建中医药大学附属三明市中西医结合医院神经内科门诊及住院的肾虚血瘀型PDD患者70例,采用计算机生成随机数字序列,每一随机数字号码均拥有与其匹配的序列号、分组和H-Y分级情况,将生成的随机数字号码置入黑色密封信封内,研究成员按患者入组的先后顺序分批打开密封信封并给与相应随机号码,临床药师即依据此号码分配对应

治疗药品。试验过程中受试者、主管医师及研究团队评分统计成员对上述分组及药品分配情况均不知情。对照组脱落4例(其中2例失访,2例未按要求复诊),观察组脱落4例(其中3例失访,1例因无法耐受颗粒剂口感退出研究),最终纳入62例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究通过福建中医药大学附属三明市中西医结合医院医学伦理审查委员会批准(审批号:2020-KY-007)。

表1 一般资料 $[(\bar{x} \pm s)/M(P_{25}, P_{75})]$

组别	例数	年龄/岁	性别		病程/年	H-Y分级		
			男	女		1级	2~3级	4级
对照组	31	63.43±8.21	18	13	4.45(3.57,6.03)	17	13	1
观察组	31	62.18±9.33	14	17	4.62(3.43,6.22)	16	14	1

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 常规药物治疗 针对抑郁症状予氢溴酸西酞普兰(西南药业股份有限公司,批号:250401,规格:20 mg/片)口服,1片/次,1次/d。常规抗PD药物治疗参照《中国帕金森病治疗指南(第四版)》^[13],遵循个体化方案,药物均从小剂量开始,缓慢递增。对于早期轻症PD患者,予多巴丝肼(上海罗氏制药有限公司,批号:YT3160,规格:250 mg/片)口服,0.5片/次,3次/d;出现明显运动障碍者,联合吡贝地尔(法国施维雅药厂,批号:6121229,规格:50 mg/片)口服,1片/次,2次/d;对于存在“开关现象”或兼有异动症者,加用金刚烷胺(江苏鹏鹞药业有限公司,批号:2509091,规格:100 mg/片)口服,1片/次,2次/d;震颤突出且年龄较低患者加用盐酸苯海索片(湖南中南制药有限责任公司,批号:51250918,规格:2 mg/片)口服,1片/次,3次/d。因氢溴酸西酞普兰与单胺氧化酶抑制剂如司来吉兰、雷沙吉兰联用可能发生5-羟色胺综合征,对于病程中使用氢溴酸西酞普兰的患者应在停用单胺氧化酶抑制剂2周后方可入组,且在本研究进程中禁用该类抑制剂。

2.1.2 对照组 在常规药物治疗的基础上口服中药安慰剂。中药安慰剂由可食用色素、黄糊精和苦味剂等制成,色泽、外观及口味均与苁蓉舒痉颗粒类似,且两者采用统一包装,10 g/包,2包/d,早、晚分服1包,疗程12周。

2.1.3 观察组 在常规药物治疗的基础上联合口服苁蓉舒痉颗粒,苁蓉舒痉颗粒的组方为:肉苁蓉6 g,黄精(制)12 g,赤芍12 g,丹参15 g,牡丹皮10 g。上述中药均由福建中医药大学附属三明市中西医结合医院药学部采购并制备为颗粒剂,10 g/包,2包/d,早、晚分服1包,疗程12周。

2.2 观察指标

2.2.1 帕金森病症状 分别于治疗前后采用MDS修订的统一帕金森病评定量表I、III(UPDRS-I、UPDRS-III)^[14]评估2组帕金森病症状。其中UPDRS-I用于评价日常生活非运动症状,包括智力受损、思维混乱、抑郁、动力缺乏4个类别,根据严重程度由低到高评为0~4分,总分16分,分数越高代表症状越重;UPDRS-III用于评价运动功能,包括面部表情、静止性震颤、动作迟缓、姿势步态、肌强直等14项,根据严重程度由低到高评为0~4分,总分为56分,分数越高代表症状越重。

2.2.2 抑郁症状 分别于治疗前后采用24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)^[15]比较2组患者抑郁症状改善情况。该量表包括抑郁情绪、负罪感、睡眠障碍、躯干化焦虑等24项,根据严重程度由低到高评为0~2分或0~4分,总分为72分。

2.2.3 中医证候评分 治疗前和治疗12周后参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准》等文献^[16-17]制定肾虚血瘀中医证候评分,其中主症4项:头摇肢颤、筋脉拘挛、行缓少气、心神不宁;次症4项:耳鸣、腰膝酸痛、夜寐多梦、夜尿频。主症由轻到重分别计0、2、4、6、8分,次症由轻到重分别计0、1、2、3、4分。

2.2.4 血生化指标检测 分别于治疗前后收集患者空腹静脉血样本5 mL,采用速率法测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,采用尿素氮-脲酶法测定尿素氮(BUN)水平,采用化学发光法测定同型半胱氨酸(Hcy)水平。

2.3 不良反应 记录治疗过程中不良反应事件的出现时间、持续时间、详细表现、严重程度、应对措施及转归情况。

2.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件对进行统计

描述与分析。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 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;不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较采用配对秩和检验,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2组帕金森病症状 UPDRS- I、III 和 HAMD-24 评分比较 见表 2。

3.2 2组肾虚血瘀评分比较 见表 3 和表 4。

3.3 2组 ALT、AST、BUN 和 Hcy 表达水平比较 见表 5。

表 2 2组 UPDRS- I、III 和 HAMD-24 评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

分

组别	例数	时间	UPDRS- I	UPDRS- III	HAMD-24
对照组	31	治疗前	6.03±2.01	20.65±8.89	22.13±7.02
		治疗后	4.81±1.75 ¹⁾	18.23±6.11	15.12±5.08 ¹⁾
观察组	31	治疗前	5.96±1.44	20.05±7.17	22.30±5.53
		治疗后	2.28±0.58 ¹⁾²⁾	13.58±5.85 ¹⁾²⁾	10.42±4.43 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

表 3 2组肾虚血瘀主症评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

分

组别	例数	时间	头摇肢颤	筋脉拘挛	行缓少气	心神不宁
对照组	31	治疗前	4.28±1.32	5.32±1.71	3.98±1.34	5.02±1.77
		治疗后	2.38±0.90 ¹⁾	3.56±1.64 ¹⁾	2.01±0.95 ¹⁾	4.64±1.44
观察组	31	治疗前	4.16±0.87	5.19±1.87	4.15±1.08	4.87±1.91
		治疗后	2.56±1.24 ¹⁾	2.10±0.84 ¹⁾²⁾	2.44±1.31 ¹⁾	4.54±1.28

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

表 4 2组肾虚血瘀次症评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

分

组别	例数	时间	耳鸣	腰膝酸痛	夜寐多梦	夜尿频
对照组	31	治疗前	1.29±0.46	2.82±0.98	2.18±0.65	2.14±0.98
		治疗后	1.39±0.54	1.89±0.58 ¹⁾	2.06±0.67	2.45±0.84
观察组	31	治疗前	1.45±0.62	2.72±0.71	2.31±0.62	2.46±0.77
		治疗后	1.17±0.30	1.05±0.22 ¹⁾²⁾	1.14±0.34 ¹⁾²⁾	2.33±1.04

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

表 5 2组 ALT、AST、BUN 和 Hcy 表达水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	时间	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	BUN/(μ mol/L)	Hcy/(μ mol/L)
对照组	31	治疗前	22.35±9.70	17.88±4.29	5.82±0.81	16.24±5.25
		治疗后	23.71±7.43	17.24±4.56	5.82±2.14	13.11±3.63 ¹⁾
观察组	31	治疗前	23.48±7.94	18.21±6.19	5.51±0.72	16.70±5.08
		治疗后	21.55±8.25	17.22±5.16	5.24±1.31	10.08±4.73 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

3.4 2组不良反应比较 研究过程中,对照组出现 1 例头晕、1 例恶心、1 例食欲减退,观察组出现 1 例头晕,2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。上述不良反应均在治疗早中期出现,予对症处理后症状改善,维持原用药方案。

4 讨论

PDD 属“颤拘病”和“郁病”合病范畴,其病位在脑,着于筋脉,发病与年龄显著相关^[18]。《素问·痿论》曰:“肾主身之骨髓”,肾气盈则肢体活动自如、腰膝有力;反之,可致肢体活动机能受限,出现

颤振、行迟、四肢拘挛、腰膝酸痛等症。肾精不足则肾气不能上承,致气血运行无力、瘀血内生而经络阻塞^[19-20]。肾虚、血瘀共致脑窍精血不足,髓海欠养,易现精神颓丧、髓空善忘、不寐易梦。苁蓉舒痉颗粒是福建中医药大学蔡晶教授团队依托“国家重大新药创制专项”研发的抗 PD 中药组方制剂,使肾气得补、肾精得填、血瘀得化,则脑髓、筋脉充养,震颤以除。本研究结果显示,与对照组比较,观察组治疗后帕金森病症状 UPDRS- I、III 评分和抑郁症状 HAMD-24 评分均更低,同时筋脉拘挛、腰膝酸痛

和夜寐多梦评分均更低,表明在常规抗 PD 药物治疗的基础上联合苁蓉舒痉颗粒可以更好地改善 PDD 患者 PD 症状、抑郁症状及肾虚血瘀型中医证候。

研究显示,肾功能损害与 PD 致病存在关联性,其机制可能与肾脏代谢物质相关的血管源性脑损害及血脑屏障损伤有关^[21-22],BUN 和 Hcy 作为反映慢性肾功能不全的重要指标,其水平升高是 PD 致病的独立危险因素^[23],BUN 和 Hcy 水平与 PD 患者的 H-Y 分期与 UPDRS-III 评分呈正相关^[24]。本研究结果显示,2 组治疗后 Hcy 水平均降低,且观察组 Hcy 水平下降更为显著,表明在常规抗 PD 药物治疗的基础上联合苁蓉舒痉颗粒可以更好地改善肾虚血瘀型 PDD 患者肾脏代谢。多数抗 PD 药物依赖肝脏代谢,可能具有潜在的肝毒性^[25],ALT、AST 指标异常升高是药物性肝损伤的临床检验指标,可早于黄疸、乏力等临床症状出现。本研究结果显示 2 组治疗后 ALT、AST 均未发生明显改变,提示 2 组治疗方案均未造成药物源性肝损伤,试验安全性好。

综上,苁蓉舒痉颗粒联合常规药物可显著改善肾虚血瘀型 PDD 患者帕金森病症状、抑郁症状和肾虚血瘀中医证候,提高患者生活质量,且安全性较好。但本研究存在纳入病例数较少,未针对受试者年龄、病情等因素实施区组分层,随访时间较短等不足,未来将继续完善试验设计,开展多中心大样本量随机对照试验,延长治疗周期,为 PDD 的治疗提供依据。

参考文献

- [1] CHENDO I, SILVA C, DUARTE G S, et al. Frequency of depressive disorders in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(5): 1409-1418.
- [2] LIZARRAGA K J, FOX S H, STRAFELLA A P, et al. Hallucinations, delusions and impulse control disorders in Parkinson disease [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1): 105-118.
- [3] ASSOGNA F, PELLICANO C, SAVINI C, et al. Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(4): 277-287.
- [4] 刘明,杨丽静,张鑫杰. 中西医治疗帕金森病抑郁研究述评[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(1): 173-177.
- [5] 吴芊,吴佳佳,邱文琪,等. 帕金森伴抑郁的中医证候及神经可塑性机制研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(11): 1964-1968.
- [6] 蔡晶,陈立典. 杜建教授治疗帕金森病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(11): 1803-1805.
- [7] 陈诗雅,李茜羽,张楚天,等. 苁蓉舒痉颗粒对帕金森病患者黑质代谢物影响随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(3): 296-302.
- [8] CHEN S Y, XIAO S J, LIN Y N, et al. Clinical efficacy and transcriptomic analysis of Congrong Shujing Granules (苁蓉舒痉颗粒) in patients with Parkinson's disease of Shen (kidney) essence deficiency syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(6): 412-419.
- [9] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [10] REGIER D A, KUHL E A, KUPFER D J. The DSM-5: Classification and criteria changes [J]. *World Psychiatry*, 2013, 12(2): 92-98.
- [11] 吴勉华,石岩. 中医内科学[M]. 5 版. 北京:中国中医药出版社, 2021: 406-410.
- [12] 中华中医药学会. 中医内科临床诊疗指南 抑郁症: T/CACM 1180—2019[S]. 北京:中国中医药出版社, 2019: 5-12.
- [13] 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.
- [14] GOETZ C G, TILLEY B C, SHAFTMAN S R, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170.
- [15] HAMILTON M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62.
- [16] 隆呈祥. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 1992, 15(4): 39-41.
- [17] 李敏,杨明会. 补肾活血法对帕金森病患者中医证候的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(12): 2346-2351.
- [18] 汪凯兰,袁灿兴. 中医药治疗帕金森病抑郁研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(7): 107-109.
- [19] 李敏,齐小荣,李明伟,等. 帕金森病肾虚血瘀证中医证候量表评价[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(1): 434-436.
- [20] 李若瑜,王爱梅,李万婷. 从“和”论治帕金森病伴发抑郁[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(5): 785-786.
- [21] NAM G E, KIM N H, HAN K, et al. Chronic renal dysfunction, proteinuria, and risk of Parkinson's disease in the elderly [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(8): 1184-1191.
- [22] LIN S Y, LIN C L, HSU W H, et al. Association between acute kidney injury and risk of Parkinson disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 36: 81-86.
- [23] WANG I K, LIN C L, WU Y Y, et al. Increased risk of Parkinson's disease in patients with end-stage renal disease: a retrospective cohort study [J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 42(4): 204-210.
- [24] 杨光,刘雪云,王训,等. 血尿素氮、肌酐及尿蛋白水平与帕金森病的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(3): 240-244.
- [25] ARTUSI C A, SARRO L, IMBALZANO G, et al. Safety and efficacy of tolcapone in Parkinson's disease: systematic review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(6): 817-829.