

## 补肾活血颗粒对帕金森病患者脑内神经递质多巴胺和 5-羟色胺的影响

张鑫 杨明会 李绍旦 李敏 王海明 刘毅

**【摘要】** 目的 探讨补肾活血颗粒对帕金森病(PD)患者脑内多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)水平的影响。方法 采用随机、单盲双模拟对照试验设计,将 88 例 PD 患者随机分成治疗组 45 例和对照组 43 例。其中治疗组服用补肾活血颗粒加西药安慰剂,对照组服用多巴丝肼片加中药安慰剂,疗程为 3 个月,治疗前后采用脑电超慢涨落图检测患者 DA 和 5-HT 水平。结果 补肾活血颗粒组治疗后 DA 值和 5-HT 值分别为(5.7±0.54)和(19.6±9.1),分别与治疗前(4.2±0.57)和(15.4±7.5)比较,均有统计学差异( $P<0.05$ ),与对照组治疗后(3.4±0.42)和(14.0±8.1)比较,均有统计学差异( $P<0.05$ )。结论 补肾活血颗粒治疗 PD 的疗效机制可能与增加 PD 患者脑内 DA 和 5-HT 水平有关。

**【关键词】** 帕金森病; 补肾活血颗粒; 多巴胺; 5-羟色胺; 脑电超慢涨落图

**【中图分类号】** R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.10.003

**Effects of Bushen Huoxue Granules on level of dopamine and 5-hydroxytryptamine in early Parkinson's disease patients** ZHANG Xin, YANG Ming-hui, LI Shao-dan, et al. Institute of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: YANG Ming-hui, E-mail: ymh9651@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To study the efficacy of Bushen Huoxue Granule on dopamine (DA) and 5-hydroxytryptamine(5-HT) in Parkinson's patients (PD patients). **Methods** A randomized, single-blind, placebo-controlled clinical study was undertaken. 88 PD patients were randomly divided into BSHXG group and control group. The control group of 43 cases was treated with western medicine and placebo while the BSHXG group of 45 cases was treated with Bushen Huoxue Granule and placebo. All patients were treated for 3 months. Using encephalofluorography (EFG) to measure the changes of DA and 5-HT in both groups before and after treatment. **Results** After three months of treatment, the level of DA and 5-HT in BSHXG group was (5.7±0.54) and (19.6±9.1), significantly improved as compared with before treatment (4.2±0.57) and (15.4±7.5) ( $P<0.05$ ), significantly higher than that of control group, after treatment (3.4±0.42) and (14.0±8.1). **Conclusion** The therapeutic effect of Bushen Huoxue Granule on PD is partially attributed to increased level of DA and 5-HT in the brain of PD patients.

**【Key words】** Parkinson's disease; Bushen Huoxue Granule; Dopamine; 5-HT; Encephalofluorography (EFG)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是好发于中老年的中枢神经系统退行性疾病,其最显著的生物学特征是脑内多巴胺(dopamine, DA)含量减少,同

时还伴有纹状体内的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经元减少<sup>[1-2]</sup>。目前对 PD 仍缺乏根治性手段,本课题组既往用补肾活血颗粒治疗 PD 获得

基金项目:军队中医药科研专项(10ZYZ138);首都市民健康培育项目(Z111107067311069)

作者单位:100853 北京,军医进修学院[张鑫(硕士研究生)];中国人民解放军总医院中医科(杨明会、李绍旦、李敏、王海明、刘毅)

作者简介:张鑫(1986-),2010 级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合老年病。E-mail:zxzy912@163.com

通讯作者:杨明会(1962-),教授,主任医师,博士生导师。中华中医药学会副会长,中国人民解放军中医药学会会长。研究方向:老年病中医研究。E-mail:ymh9651@yahoo.com

了良好效果,能够改善患者运动功能,提高生活质量<sup>[3,4]</sup>。本研究采用脑电超慢涨落图(encephaloflu-tuography, EFG)分析仪检测 PD 患者脑内 DA 和 5-HT 水平,以探讨补肾活血颗粒治疗 PD 的可能疗效机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2010 年 11 月至 2012 年 7 月就诊于中国人民解放军总医院中医科和神经内科帕金森专病门诊的 PD 患者,共纳入患者 88 例,补肾活血颗粒组 45 例,其中男 32 例,女 13 例;年龄 51 ~ 78 岁,平均年龄为(62.1 ± 8.0)岁;Hoehn-Yahr 量表<sup>[5]</sup>分级(H-Y 分级)为(2.0 ± 0.7)级;病程 1 ~ 10 年,平均病程为(5.7 ± 4.1)年。对照组 43 例,其中男 32 例,女 11 例;年龄 50 ~ 80 岁,平均年龄为(63.6 ± 8.1)岁;H-Y 分级为(2.1 ± 0.6)级;病程 1 ~ 11 年,平均病程为(6.3 ± 3.9)年。两组在性别、年龄、H-Y 分级和病程等方面,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择标准

纳入标准:(1)符合英国 PD 协会脑库制定的 PD 临床诊断标准<sup>[6,7]</sup>;(2)年龄 50 ~ 80 岁;(3)PD 病程 ≤ 15 年;(4)H-Y 分级 ≤ 3 级;(5)自愿参加本研究并签署知情同意书。

排除标准:(1)伴有重大疾病如严重肝肾功能障碍、重症感染等;(2)过敏体质;(3)近 3 个月内参加其他临床试验;(4)受试者依从性差,不能保证按本研究方案完成研究;(5)研究过程中出现不可预料的意外事故,在治疗期间发生死亡、昏迷、肢体功能残疾等严重不良事件而无法继续完成实验者。

### 1.3 方法

采用随机、单盲双模拟对照试验设计方案。将 88 例纳入对象按随机数字表法分别纳入补肾活血颗粒组 45 例和对照组 43 例,补肾活血颗粒组服用补肾活血颗粒加西药安慰剂,对照组服用西药加中药安慰剂。补肾活血颗粒由山萸肉 20 g、肉苁蓉 10 g、何首乌 15 g、川芎 10 g、丹参 15 g、蜈蚣 2 条、当归 10 g 组成。由北京长城制药厂统一制成中药颗粒冲剂。服用方法:1 袋(8 g)/次,2 次/日,温开水冲服。中药安慰剂由淀粉、糊精和苦味剂等制成,其气味、口感与补肾活血颗粒非常接近,其外观包装和服用方法与补肾活血颗粒统一。西药为多巴丝肼片(美多芭,上海罗氏制药有限公司 卫药准字: H10930198),用量 125 mg/次,3 ~ 4 次/日。西药

安慰剂统一为淀粉片,服用方法 1 片/次,4 次/日。两组疗程均为 3 个月。已经服用与本试验相关的其他药物时,应做洗脱处理,洗脱期后方进入试验,注意停药需缓慢减量,防止 L-Dopa 撤药恶性综合征<sup>[8]</sup>。同时根据试验病例随机分组情况,对试验药物进行编号、包装,包装袋上标明患者序号、试验编号、药品名称、用法用量、疗程、使用注意事项,同时保证患者从外观上分不出治疗药和模拟药。

### 1.4 观察指标

采用北京同仁光电技术公司生产的 ML2001 型 EFG 分析仪对患者进行检测<sup>[9]288</sup>。检测前洗净头皮及头发,在清醒、坐位、闭目、安静状态下进行,于 9:00 ~ 11:00 进行检测。每例患者于治疗前做首次检测,首次检测前要求患者停药 48 小时以上,以测定患者脑内神经递质的基线值。复诊时,所有 PD 患者在检测前 12h 停用所有药物,结果记录 DA 和 5-HT 水平数值。记录电极按国际 10/20 系统安置,选用 FP1、FP2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T3、T4、T5、T6 共 16 导联进行单极描记,双侧耳电极为参考电极。共记录 18 分钟的脑电信号,经模数转换后电脑自动存储并完成数据处理,获得的脑电信号经窗口设置、频谱分析、优势谱提取、时空精细结构分析。最终分析出隐藏在脑波中的具有很多信息的新层次。这个层次的频率特征在毫赫兹范围内,属于一种超慢震荡,称之为 S 系统。在这个 S 系统中包含 S0-S255 系,每个系都具有不同的生理意义,分别反映着脑内不同神经递质的活动情况,其中 S4 系反映 5-HT 水平情况,S11 系反映 DA 的水平情况<sup>[9]256</sup>。在检测结束后 3 种指数的实际检测值由 EFG 分析软件自动分析得出。

### 1.5 统计学方法

应用 CHISS 统计软件包。采用 *t* 检验、方差分析及秩和检验进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者脑内 DA 比较

治疗后补肾活血颗粒组 DA 值为(5.7 ± 0.54),与治疗前(4.2 ± 0.57)比较有上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组 DA 值为(3.4 ± 0.42),与治疗前(3.8 ± 0.58)比较有所下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗后比较,补肾活血颗粒组优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者脑内 5-HT 比较

治疗后补肾活血颗粒组脑内 5-HT 值为(19.6 ±

9.1),与治疗前(15.4±7.5)比较有上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组 5-HT 值为(14.0±8.1),与治疗前(16.8±8.7)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗后比较,补肾活血颗粒组优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者 DA 值和 5-HT 值对比

组别	DA 值	5-HT 值
治疗组		
治疗前	4.2±0.57	15.4±7.5
治疗后	5.7±0.54	19.6±9.1
对照组		
治疗前	3.8±0.58	16.8±8.7
治疗后	3.4±0.42	14.0±8.1

### 3 讨论

DA 和 5-HT 同属脑内重要的单胺类神经递质,PD 最显著的生物化学特征是脑内 DA 含量减少,其原因主要是因为黑质 DA 能神经元的变性、缺失及黑质—纹状体 DA 通路变性<sup>[12]</sup>。PD 患者中缝核的 5-HT 能神经元亦有轻度至中度减少;在纹状体中含量也有所降低<sup>[2]</sup>。当 DA 神经元变性时,乙酰胆碱能神经活动相对亢进,从而产生临床上的一系列 PD 症状<sup>[13]</sup>。5-HT 主要与行为、情绪、精神活动有关,同时也是肠道重要的神经递质及旁分泌信号分子,在脑-肠信息传递中扮演着重要的角色,脑-肠之间的双向调节通过交感神经、副交感神经和肠神经系统而影响内脏感觉及运动<sup>[14-16]</sup>。因此,DA 和 5-HT 水平增加与患者部分临床症状的改善可能有密切相关性,包括运动功能、自主神经功能障碍、失眠、乏力、便秘等<sup>[13]</sup>。

由于检测手段相对缺乏,以往学者对神经递质变化的研究大多数来自疾病晚期的尸体解剖。近年来有学者利用高效液相色谱仪—电化学检测法对 PD 患者的脑脊液、血液、尿液中的 DA、5-HT 及其代谢产物进行检测<sup>[17]</sup>;还有研究利用正电子放射断层扫描(PET)的神经递质功能显像对 PD 患者纹状体区进行扫描<sup>[18]</sup>。但因有创、复杂、昂贵等因素不易被患者所接受。本研究采用的 EFG 技术是通过脑电波  $\alpha$  进行优势频率扫描,分析得到的超慢频率中隐藏的与神经化学物质振荡相一致的信息,来反映脑内神经递质的变化<sup>[9-11]</sup>,无创、经济、方便,对 PD 的诊断和疗效判定有一定的应用价值。但此检查的测定值并非直接精确地反映脑内神经递质的含量,而存在可能的测量误差,因此,在临床使用中要充分结合患者的病情、病程和症状等。

PD 属于疑难难治性疾病,中医药在这方面有着明显的特色和优势,中药治疗是多层次、多靶点、多途径的,具有多因素调节的特点<sup>[19]</sup>,本课题组既往研究取得了较好的临床疗效<sup>[3-4]</sup>。本研究结论表明,补肾活血颗粒能够提高患者脑内 DA 和 5-HT 水平,可能是其疗效机制之一。

### 参 考 文 献

- [1] Burn DJ, Troster AI. Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2004, 17(3): 172-180.
- [2] Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease [J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74: 29-52.
- [3] 杨明会, 窦永起, 刘毅, 等. 抑颤汤治疗帕金森病临床对照观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(9): 256-258.
- [4] 窦永起, 杨明会, 刘毅, 等. 中西医结合治疗帕金森病疗效的对照观察[J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 6-8.
- [5] Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonism [J]. J Neuropsychiatry, 1990, 3(1): 125.
- [6] Gibb UR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(6): 745-752.
- [7] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality [J]. J Neurol, 1967, 17(6): 427.
- [8] 陈生弟, 乐卫东, 陈先文, 等. 帕金森病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 286.
- [9] 梅磊. ET-脑功能研究新技术 [M]. 北京: 国防工业出版社, 1995: 256-267, 288-300.
- [10] 张丽, 魏文石, 朱国行, 等. 早期帕金森患者的执行功能与脑涨落图研究 [J]. 老年医学与保健, 2006, 12(4): 225-227.
- [11] 刘昌, 李德明, 梅磊. 大脑慢电活动研究及其进展 [J]. 心理学动态, 1996, (4): 13-18.
- [12] Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease [J]. Exp Neuro, 2003, 184(S): 68-79.
- [13] 杨虹, 张莉萍, 魏桂荣, 等. DA/Ach 动态平衡在帕金森病发病中研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(13): 1708-1710.
- [14] Zhou L, Lin Z, Lin L, et al. Functional constipation: implications for nursing interventions [J]. Clin Nurs, 2010, 19: 1838-1843.
- [15] Devanarayana NM, Rajindrajith S. Association between constipation and stressful life events in a cohort of Sri Lankan children and adolescents. J Trop Pediatr, 2010, 56: 144-148.
- [16] Crowell MD, Wessinger SB. 5-HT and the brain-gut axis: opportunities for pharmacologic intervention [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2007, 16: 761-765.
- [17] 王丽敏, 刘中霖, 陶恩祥, 等. 帕金森病患者血浆单胺类神经递质的变化水平 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(5): 60-61.
- [18] 刘道宽, 蒋雨平, 江澄川, 等. 锥体外系疾病 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 73-74.
- [19] 杨明会, 李军艳, 刘毅, 等. 系统论引领帕金森病治疗思路 [J]. 医学与哲学, 2009, 30(2): 3-5.

(收稿日期: 2012-08-28)

(本文编辑: 秦楠)